

L2 ANSWER 3 OF 4 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 1993-045828 [06] WPIX Full-text

DNC C1993-020701

TI Phenyl-sulphonamido pyrimidine(s), as endothelin receptor inhibitors - used in circulatory disorders, hypertension, ischaemia, vasospasm and angina.

DC B03

IN BURRI, K; CLOZEL, M; FISCHLI, W; HIRTH, G; LOFFLER, B; RAMUZ, H; LOEFFLER, B; HIRTS, G; NEIDHART, W; LOEFFLER, B M

PA (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F; (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE INC
CYC 36

PI AU 9218121 A 19921217 (199306)* 75

EP 526708 A1 19930210 (199306) GE 47<--

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE

NO 9202323 A 19921214 (199306)

BR 9202219 A 19930202 (199309)

CA 2071193 A 19921214 (199310)

FI 9202746 A 19921214 (199310)

ZA 9204126 A 19930224 (199316) 71

CS 9201804 A2 19921216 (199317)

HU 63152 T 19930728 (199336)

JP 05222003 A 19930831 (199339) 33

US 5292740 A 19940308 (199410) 24

TW 222625 A 19940421 (199422)

AU 653604 B 19941006 (199441)

NZ 243074 A 19941125 (199501)

JP 07030042 B2 19950405 (199518) 33

CZ 281434 B6 19960911 (199643)

IL 102138 A 19960912 (199644)

RO 111268 B 19960830 (199722)

BR 1100090 A3 19970422 (199723)

RU 2086544 C1 19970810 (199814) 17

SK 279006 B6 19980506 (199826)

NO 303826 B1 19980907 (199842)

CA 2071193 C 19980825 (199845)

SG 54209 A1 19981116 (199928)

EP 526708 B1 20001018 (200053) GE <--

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE

DE 59209872 G 20001123 (200062)

ES 2152222 T3 20010201 (200112)

KR 235507 B1 19991215 (200112)

HU 221203 B1 20020828 (200264)

IE 82990 B 20030820 (200362)

FI 112216 B1 20031114 (200377)

ADT AU 9218121 A AU 1992-18121 19920609; EP 526708 A1 EP 1992-109431 19920604;

NO 9202323 A NO 1992-2323 19920612; BR 9202219 A BR 1992-2219 19920615; CA

2071193 A CA 1992-2071193 19920612; FI 9202746 A FI 1992-2746 19920612; ZA

9204126 A ZA 1992-4126 19920605; CS 9201804 A2 CS 1992-1804 19920612; HU

63152 T HU 1992-1930 19920610; JP 05222003 A JP 1992-174993 19920610; US

5292740 A US 1992-896015 19920609; TW 222625 A TW 1992-109235 19921118; AU

653604 B AU 1992-18121 19920609; NZ 243074 A NZ 1992-243074 19920609; JP

07030042 B2 JP 1992-174993 19920610; CZ 281434 B6 CS 1992-1804 19920612;

IL 102138 A IL 1992-102138 19920609; RO 111268 B RO 1992-780 19920611; BR

1100090 A3 BR 1996-1100090 19961205; RU 2086544 C1 SU 1992-5011139

19920131; SK 279006 B6 CS 1992-1804 19920612; NO 303826 B1 NO 1992-2323

19920612; CA 2071193 C CA 1992-2071193 19920612; SG 54209 A1 SG 1996-4376

19920604; EP 526708 B1 EP 1992-109431 19920604; DE 59209872 G DE

1992-509872 19920604; EP 1992-109431 19920604; ES 2152222 T3 EP

1992-109431 19920604; KR 235507 B1 KR 1992-10205 19920612; HU 221203 B1 HU

1992-1930 19920610; IE 82990 B IE 1992-1920 19920701; FI 112216 B1 FI
1992-2746 19920612

FDT AU 653604 B Previous Publ. AU 9218121; JP 07030042 B2 Based on JP
05222003; CZ 281434 B6 Previous Publ. CS 9201804; SK 279006 B6 Previous
Publ. CS 9201804; NO 303826 B1 Previous Publ. NO 9202323; DE 59209872 G
Based on EP 526708; ES 2152222 T3 Based on EP 526708; HU 221203 B1
Previous Publ. HU 63152; FI 112216 B1 Previous Publ. FI 9202746

PRAI CH 1991-1760 19910613; CH 1992-1516 19920512

AN 1993-045828 [06] WPIX [Full-text](#)

AB AU 9218121 A UPAB: 19931119

Phenylsulphonamido pyrimidines of formula (I) and their salts are new. In (I), R1 = H, 1-7C alkyl, 1-7C alkoxy, 1-7C alkylthio, halo or CF3; R2 = H, halo, 1-7C alkoxy, CF3 or OCH2COORa; R3 = H, halo, 1-7C alkyl, 1-7C alkoxy, 1-7C alkylthio, CF3, 3-8C cycloalkyl, or CF3O; R4 = H, 1-7C alkyl, 3-8C cycloalkyl, CF3, 1-7C alkoxy, 1-7C alkylthio, 1-7C alkylthio 1-7C alkyl, 1-7C hydroxyalkyl, 1-7C hydroxyalkoxy, 1-7C alkoxy 1-7C alkyl, 1-7C hydroxyalkoxy 1-7C alkyl 1-7C hydroxyalkoxy 1-7C alkoxy, 1-7C alkylsulphinyl, 1-7C alkylsulphonyl, 2-methoxy-3-hydroxypropyl, 2-hydroxy-3-phenylpropyl, 1-7C aminoalkyl, 1-7C alkylamino 1-7C alkyl, di-(1-7C alkyl)amino, aryl, arylamino, aryloxy, arylthio, aryl 1-7C alkyl, or heterocyclyl; R5 = H, 1-7C alkyl, 2-8C alkanoyl, benzoyl, heterocyclylcarbonyl, heterocyclylmethyl, or tetrahydropyran-2-yl; R6-R9 = H, halo, CF3, 1-7C alkyl, 1-7C alkoxy, 1-7C alkylthio, OH, CH2OH, CN, COOH, CHO, MeSO, MeSO2, MeSO2O, or 1-7C alkoxyalkoxy; or R7 R6 or R7R8 together = butadienyl, OCH2O, OCH2CH2O or OCH2CH2O; Z = O, S, CH2CH2, CH=CH, CO, OCHR10; or SCHR10; R10 = H or 1-7C alkyl; X, Y = O, S or NH; or YR5 = 1-7C alkylsulphinyl or OCH2CH(ORc)CH2ORd; Ra-Rd = H or 1-7C alkyl; or RcRd together = CH2, CH2CH2, or CMe2; and n = 1-3.

USE - (I) are endothelin receptor inhibitors and are used in circulatory vasoconstriction disorders, especially hypertension, ischaemia, vasospasm, and angina pectoris. Other applications are in cardiac insufficiency, cardiac infarct, other coronary disorders, renal and myocardial ischaemia, renal insufficiency, dialysis, cerebral ischaemia, migraine, subarachnoid haemorrhage, Raynaud syndrome and pulmonary high pressure. They can also be used in atherosclerosis, prevention of restenosis after balloon induced vascular dilation, inflammation, gastric and duodenal ulcers, gram-negative sepsis, shock, glomerulonephritis, renal colic, glaucoma, asthma, prophylaxis and therapy of diabetic complications, or cyclosporin admin. complications. Dosage is 0.1-100 mg/kg/day.

0/0

Dwg. 0/0

ABEQ US 5292740 A UPAB: 19940421

Sulphonamide cpds. of formula (I) and their stereoisomers and salts are new. In (I), R1 is H, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, halogen or -CF3; R2 is H, halogen, lower alkoxy, -CF3 or -OCH2COORa; R3 is H, halogen, lower alkyl, lower alkylthio, -CF3, 3-8C cycloalkyl, lower alkoxy or -OCF3, and may form butadienyl, methylenedioxy, ethylenedioxy or isopropylidene-dioxy together with R2; R4 is e.g. H, lower alkyl, 3-8C cycloalkyl, -CF3, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylthio lower alkyl or hydroxy lower alkyl, etc. R5 is H, lower alkyl, lower alkanoyl, benzoyl or heterocyclylcarbonyl; R6-R9 are each H, halogen, -CF3, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, OH, hydroxymethyl, CN, carboxyl, formyl, methylsulphinyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy or lower alkyloxyalkoxy, or R7 together with R6-R8 forms butadienyl, methylenedioxy, ethylenedioxy or isopropylidenedioxy; Z is -O-, -S-, vinylene, -CO-, OCHR10 or -SCHR10; R10 is H or lower alkyl; X and Y are each O, S or NH, or YR5 is lower alkylsulphinyl; Ra, Rb, Rc and Rd are each H or lower alkyl, or Rc and Rd together form methylene, ethylene is isopropylidene, and n is 1,2 or 3.

Specifically claimed cpds. (I) include p-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl) benzene sulphonamide. USE - Used for treating disorders associated with endothelin activities (claimed), esp, circulatory disorders e.g. hypertension, ischaemia, vasospasms and angina pectoris.

Dwg.0/0



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 526 708 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **92109431.4**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 239/52, C07D 239/46,
A61K 31/505**

(22) Anmeldetag: **04.06.92**

(30) Priorität: **13.06.91 CH 1760/91
12.05.92 CH 1516/92**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.02.93 Patentblatt 93/06

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE**

(71) Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)**

(72) Erfinder: **Burri, Kaspar
Höhenweg 47
CH-4102 Binningen(CH)
Erfinder: Clozel, Martine
11 rue Oberlin
F-68300 St.Louis(FR)
Erfinder: Fischli, Walter
Burgfelderweg 53
CH-4123 Allschwil(CH)
Erfinder: Hirth, Georges
7 rue de l'ancre
F-68330 Huningue(FR)
Erfinder: Löffler, Bernd-Michael
Seilhof 21
W-7814 Oberrimsingen(DE)
Erfinder: Ramuz, Henri
Rheinparkstrasse 3
CH-4127 Birsfelden(CH)
Erfinder: Neidhart, Werner
5 Rue du Jura
F-68870 Bartenheim(FR)**

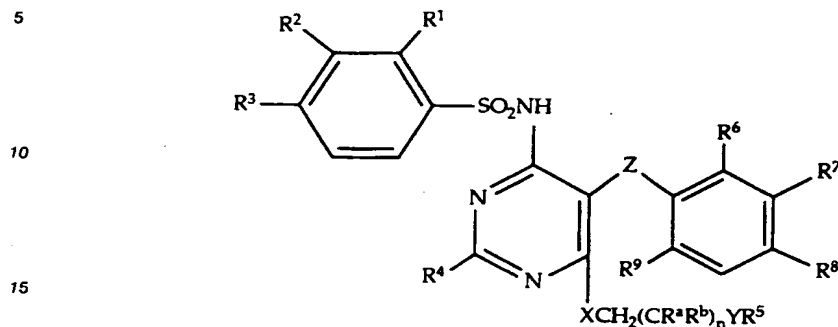
(74) Vertreter: **Grossner, Lutz, Dr. et al
Grenzacher Strasse 124 Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)**

(54) **Sulfonamide, ihre Herstellung und Verwendung als Heilmittel und Zwischenprodukte.**

(57) Die neuen Sulfonamide der Formel I, in der die Symbole R^1 - R^9 , R^a , R^b , X, Y und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben und Salze davon können als Wirkstoff bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Ischämie, Vasopasmen und Angina pectoris Anwendung finden.

EP 0 526 708 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfonamide und deren Verwendung als Heilmittel. Insbesondere betrifft die Erfindung neue Verbindungen der Formel



worin

- 20 R¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
 R² Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Trifluormethyl oder -OCH₂COOR^a;
 R³ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy;
 25 R² und R³ zusammen Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylidendioxy;
 R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, 2-Methoxy-3-hydroxypropoxy, 2-Hydroxy-3-phenylpropyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heterocyclyl;
 30 R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
 35 R⁶ bis R⁹ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkyloxy-carbonyloxy;
 R⁷ zusammen mit R⁶ oder R⁸ Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylidendioxy;
 40 Z -O-, -S-, Äthylen, Vinylen, -CO-, -OCHR¹⁰- oder -SCHR¹⁰;
 R¹⁰ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;
 X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH;
 YR⁵ auch nieder-Alkylsulfinyl oder -OCH₂CH(OR^c)CH₂OR^d;
 R^a, R^b, R^c und R^d unabhängig voneinander Wasserstoff oder nieder-Alkyl; oder
 45 R^c und R^d zusammen Methylen, Äthylen oder Isopropyliden; und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,

und Salze davon.

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit 1-7 C-Atomen, vorzugsweise 1-4 C-Atomen. Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen sowie Alkylgruppen als Bestandteile von Alkanoylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele solcher Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek. und tert. Butyl. Halogen bezeichnet Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Chlor bevorzugt ist. Cycloalkylreste enthalten 3 bis 8 C-Atome wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Beispiele von Arylresten sind Phenyl und substituierte Phenylreste, wobei als Substituenten insb. Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Carboxyl und Trifluormethyl in Betracht kommen. Beispiele von Heterocyclylresten sind insbesondere substituierte, z.B. durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Halogen, Aryl, Aryl-nieder-alkyl mono- oder di-substituierte oder unsubstituierte mono- oder bicyclische 5- und 6-gliedrige heterocyclische Reste mit Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel als Heteroatom, wie 2- und 3-Furyl, Pyrimidinyl, 2-, 3- und 4-Pyridyl und Pyridyl-N-oxid, 1,2- und 1,4-Diazinyl, Morpholino, 2- und 3-Thienyl, Isoxazolyl, Oxazolyl,

Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Indolyl, Purinyl, Chinolyl, Isochinolyl und Chinazolyl.

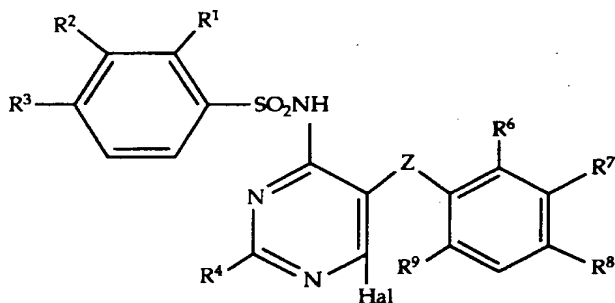
Die Verbindungen der oben angegebenen Formel I sind Hemmstoffe für Endothelin-Rezeptoren. Sie können daher zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislaufkrankungen, wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris verwendet werden.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen innerhalb der Formel I sind diejenigen, worin Z -O- ist und weiterhin diejenigen, in denen R⁶ nieder-Alkoxy, insbesondere Methoxy; und R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten; oder R⁶ und R⁸ Wasserstoff, R⁷ nieder-Alkoxy, insbesondere Methoxy, und R⁹ Halogen, insbesondere Chlor bedeuten.

Bevorzugte Substituenten R¹ und R² sind Wasserstoff, bevorzugte Substituenten R³ nieder-Alkyl, oder zusammen mit R², Methylendioxy. Bevorzugte Substituenten R⁴ sind Wasserstoff, 2-Pyrimidinyl, 2- und 3-Furyl, 2- und 3-Thienyl, Morpholino und p-Methoxyphenyl. X ist vorzugsweise Sauerstoff. Bevorzugte Reste YR⁵ sind Hydroxy, nieder-Alkoxysulfinyl und Furoyloxy.

Die Verbindungen der Formel I können dadurch hergestellt werden, dass man

a) eine Verbindung der Formel



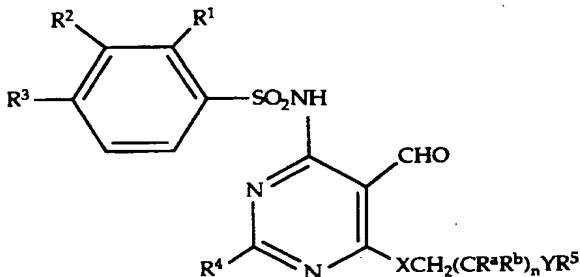
II

worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



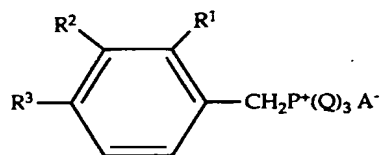
worin X, Y, n, R^a, R^b und R⁵ die oben genannte Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall darstellt, umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



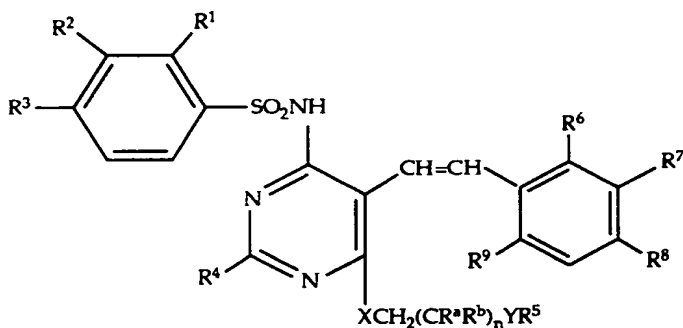
IV

worin R¹-R⁵, R^a, R^b, X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



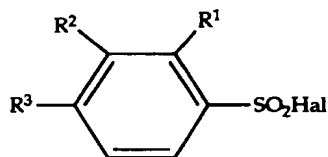
V

worin R⁶-R⁸ die oben genannte Bedeutung haben; Q Aryl und A⁻ ein Anion ist,
umsetzt, oder
c) eine Verbindung der Formel



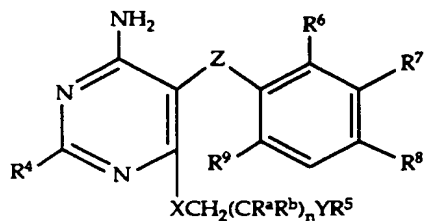
VI

worin R¹-R⁸, R^a, R^b, X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben,
hydriert, oder
d) eine Verbindung der Formel



XIV

mit einer Verbindung der Formel



XV

wobei R¹-R⁹, R^a, R^b, X, Y, Z und n die oben genannte Bedeutung haben,
umsetzt, und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I enthaltene Substituenten
abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III wird zweckmässig
unter Verwendung des der Verbindung III zugrundeliegenden Glykols durchgeführt, also z.B. in Äthylengly-
kol, wenn n = 2 ist. Das Alkalimetall M ist vorzugsweise Natrium. Die Reaktion wird zweckmässig unter
Erwärmen, z.B. auf 40-120°C, vorgenommen. In einer bevorzugten Ausführungsform setzt man als

Verbindung der Formel III das Mono-Natriumsalz von Aethylen-, Propylen- oder Butylenglykol ein.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V kann in an sich bekannter Weise unter den üblichen Bedingungen einer Wittig-Reaktion durchgeführt werden. Der Arylrest Q ist vorzugsweise Phenyl, Beispiele von Anionen A⁻ sind Cl⁻, Br⁻, HSO₄⁻, und Tosyloxy. Die Reaktionspartner werden zweckmässig in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxid, oder K-tert.-Butylat, vornehmlich aber in Gegenwart eines gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituierten Aethylenoxids wie 1,2-Butylenoxid, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z.B. in einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol in einem zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich miteinander umgesetzt. Mit der Wittig-Reaktion interferierende reaktive Gruppen in den Reaktionspartnern, wie Carboxyl oder Amino werden zweckmässig intermediär geschützt, z.B. als Carbonsäureester bzw. als tert.-Butoxycarbonylaminoderivat.

Die Hydrierung einer Verbindung der Formel VI kann unter für die Hydrierung olefinischer Doppelbindungen an sich bekannter Weise, z.B. mit Wasserstoff bei Normaldruck oder erhöhtem Druck in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wie Pd, insbesondere Pd auf Trägern wie Pd/C vorgenommen werden.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XV werden in der letzten Verbindung als Substituenten R⁴-R⁹ gegebenenfalls anwesende Hydroxy- und Aminogruppen zweckmässig geschützt. Hydroxygruppen können z.B. durch Silylgruppen, wie Dimethyl-tert-butylsilylgruppen oder Acylgruppen, wie Acetyl; Aminogruppen durch tert.-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl geschützt werden. Diese Schutzgruppen können in an sich bekannter Weise eingeführt und nach der Umsetzung der Verbindungen XIV und X wieder entfernt werden.

In der so erhaltenen Verbindung der Formel I können darin anwesende Substituenten abgewandelt werden. Beispielsweise kann eine Hydroxygruppe R⁵ verestert oder veräthert werden. Eine Hydroxygruppe R⁵ kann in eine Aethergruppe, z.B. den Tetrahydropyranyläther, oder eine Estergruppe, z.B. das Azetat, umgewandelt wird, andererseits können solche im primär erhaltenen Reaktionsprodukt enthaltene Gruppen oder Ketale, die z.B. als Substituent YR⁵ vorliegen können, in an sich bekannter Weise abgespalten werden. Methylthiogruppen können zu Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppen oxidiert werden. Weiterhin können N-heterocyclische Reste, wie Pyridyl, zu N-Oxiden oxidiert werden. Alle diese Reaktionen können nach an sich bekannten Methoden vorgenommen werden. Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in Salze, z.B. Alkalisalze wie Na- und K-Salze überführt werden.

Die als Ausgangsmaterial eingesetzten Verbindungen können, soweit sie nicht bekannt sind oder ihre Herstellung nachstehend beschrieben ist, in Analogie zu bekannten bzw. den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

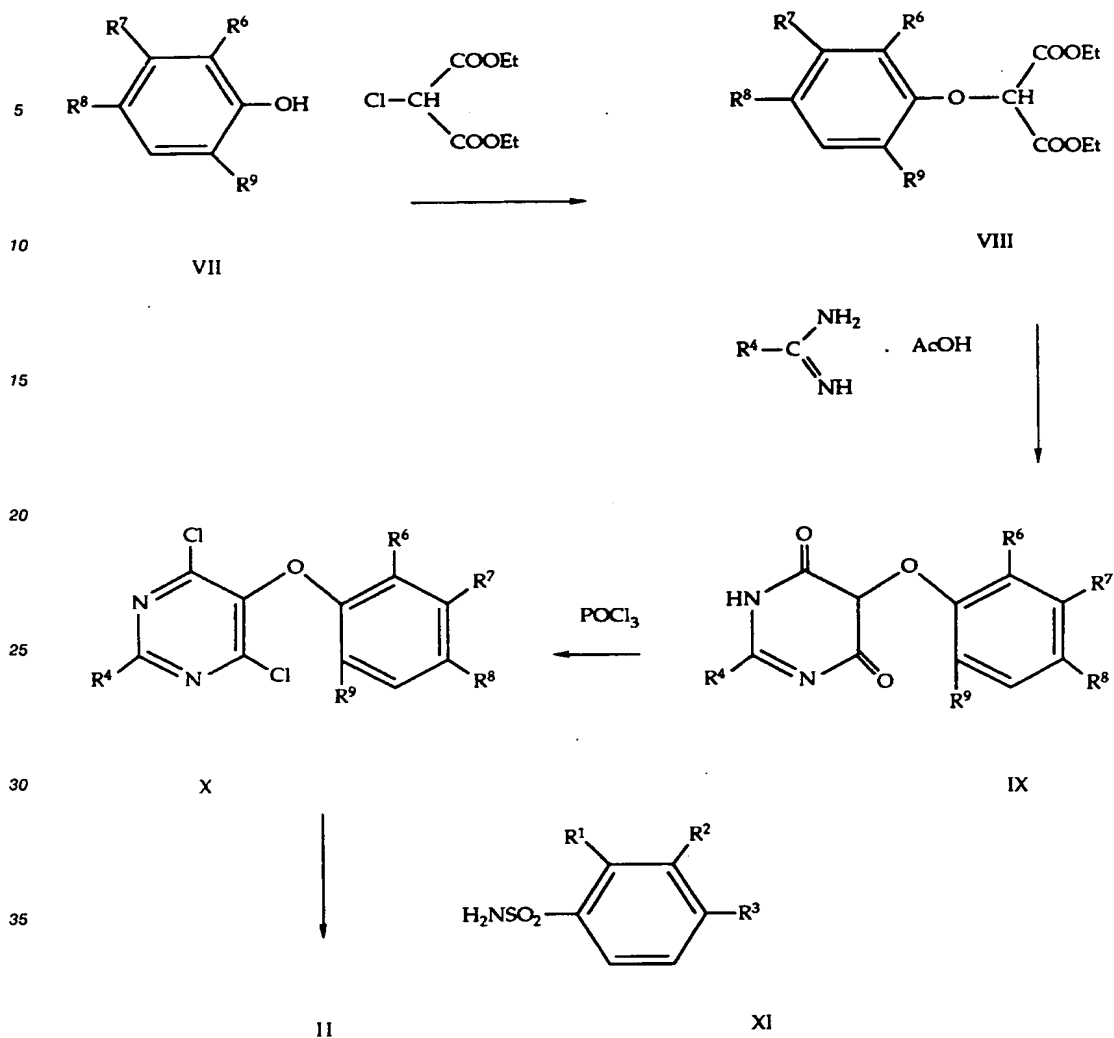
Verbindungen der Formel II können wie in dem nachstehenden Formelschema dargestellt, erhalten werden:

40

45

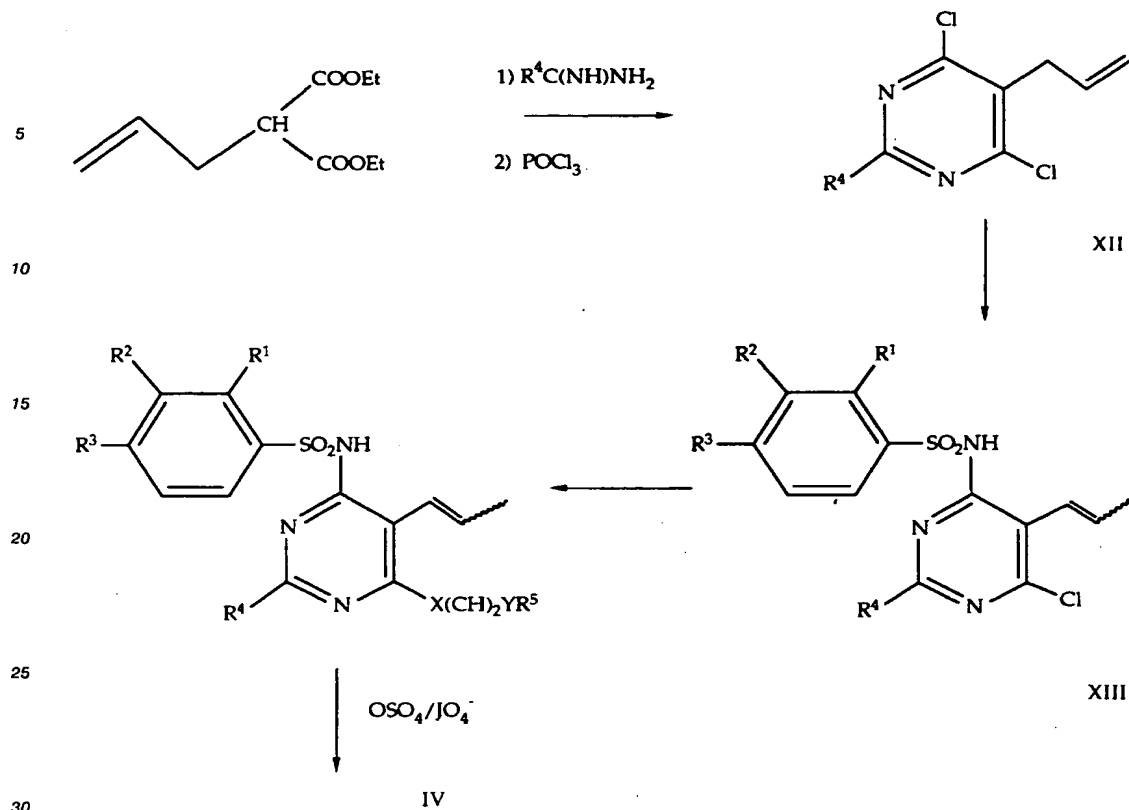
50

55



Alkylierung des Phenols VII mit Chlormalonsäurediäthylester liefert die Verbindung VIII, die mit Formamidinacetat oder einer homologen Verbindung wie Acetamidinacetat zum Pyrimidindionderivat IX kondensiert wird. Mit Phosphoroxichlorid erhält man daraus die Dichlorverbindung X, die bei der Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge der Verbindung XI die Verbindung II liefert. Alle diese Umsetzungen sind Standardoperationen und können unter für solche Reaktionen üblichen und dem Fachmann geläufigen Bedingungen ausgeführt werden.

Verbindungen der Formel IV können nach dem im nachstehend skizzierten Reaktionsschema erhalten werden:



Kondensation von Allylmalonsäureester mit Formamidinacetat oder einem R^4 -substituierten Derivat gefolgt von einem Austausch der Hydroxygruppen gegen Chlor in dem erhaltenen Pyrimidindion liefert das Dichlorpyrimidin XII, das mit einem R^1, R^2, R^3 -Benzolsulfonamid-Alkalisalz unter Umlagerung der Allyldoppelbindung zu der Verbindung XIII kondensiert wird. Umsetzung der Verbindung XIII mit einer Verbindung III in der bereits beschriebenen Weise führt zur Verbindung XIV. Oxidative Spaltung der Doppelbindung der Propenylseitenkette in der Verbindung XIV liefert schliesslich den Aldehyd IV.

Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf Endothelinrezeptoren kann mit der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen gezeigt werden:

I: Hemmung der Endothelin-Bindung an Human-Placentamembranen (vgl. Life Sci 44:1429 (1989))

Humanplacenta wird in 5 mM Tris-Puffer, pH 7.4, der 1 mM $MgCl_2$ und 250 mM Sucrose enthält, homogenisiert. Das Homogenisat wird mit 3000 g 15 Minuten bei $4^\circ C$ zentrifugiert, der die Plasmamembranfraktion enthaltende Ueberstand mit 72000 g 30 Minuten zentrifugiert und der Bodenkörper mit 75 mM Tris-Puffer, pH 7.4, der 25 mM $MgCl_2$ enthält, gewaschen. Danach wird der aus jeweils 10 g Originalgewebe erhaltene Bodenkörper in 1 ml 75 mM Tris-Puffer pH 7.4, enthaltend 25 mM $MgCl_2$ und 250 mM Sucrose, suspendiert und in 1-ml-Aliquots bei $-20^\circ C$ eingefroren.

Für den Bindungs-Assay werden die eingefrorenen Membranpräparate aufgetaut und nach 10 Minuten Zentrifugieren mit 25000 g bei $20^\circ C$ in Assay-Puffer (50 mM Tris-Puffer pH 7.4, enthaltend 25 mM $MnCl_2$, 1 mM EDTA und 0,5% Rinderserumalbumin) resuspendiert. 100 μl dieser Membransuspension, enthaltend 70 μg Protein werden mit 50 μl ^{125}I -Endothelin (spezif. Aktivität 2200 Ci/mMol) in Assay-Puffer (25000 cpm, Endkonzentration 20 pM) und 100 μl Assay-Puffer, der variierende Konzentrationen der Testverbindung enthält, inkubiert. Die Inkubation wird 2 Stunden bei $20^\circ C$ oder 24 Stunden bei $4^\circ C$ durchgeführt. Die Trennung von freiem und Membran-gebundenen Radioliganden wird durch Filtration über Glasfaserfilter vorgenommen.

In der Tabelle 1 ist die in dieser Versuchsanordnung ermittelte Hemmwirkung von Verbindungen der

EP 0 526 708 A1

Formel I als IC_{50} angegeben, d.h., als Konzentration [μM] die erforderlich ist, 50% der spezifischen Bindung von ^{125}I -Endothelin zu hemmen.

Tabelle 1

Verbindung von Beispiel	IC_{50} [μM]
1	0,115
2	0,100
6	0,200
12	0,125
24	0,073
25	0,050
27	0,099

II. Hemmung Endothelin-induzierter Kontraktionen an isolierten Aortenringen der Ratte

Aus der Thoraxaorta von erwachsenen Wistar-Kyoto-Ratten wurden Ringe von 5 mm Länge herausgeschnitten. Das Endothel wurde durch leichtes Reiben der Innenfläche entfernt. Jeder Ring wurde bei 37°C in 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung unter Begasung mit 95% O₂ und 5% CO₂ in ein isoliertes Bad eingetaucht. Die isometrische Spannung der Ringe wurde gemessen. Die Ringe wurden auf eine Vorspannung von 3 g gedehnt. Nach 10 Minuten Inkubation mit der Testverbindung oder Vehikel wurden kumulative Dosen von Endothelin-1 zugegeben. Die Aktivität der Testverbindung wurde durch Berechnung des Dosisverhältnisses, d.h. der durch 100 μM Testverbindung induzierten Rechtsverschiebung (Verschiebung zu höheren Werten) der EC_{50} von Endothelin bestimmt, wobei EC_{50} die für eine halbmaximale Kontraktion erforderliche Endothelin-Konzentration bezeichnet. Je grösser dieses Dosisverhältnis ist, desto potenter hemmt die Testverbindung die biologische Wirkung von Endothelin-1. Die EC_{50} von Endothelin in Abwesenheit von Testverbindungen ist 0,3 nM.

Die mit Verbindungen der Formel I so erhaltenen Werte für die Rechtsverschiebung der EC_{50} von Endothelin sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Verbindung von Beispiel	Dosisverhältnis (Rechtsverschiebung)
1	165
6	395
24	257
25	238

III. Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf die Vasokonstriktion kann in vivo an der Ratte in der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnung beobachtet werden:

Ratten wurden mit Na-Thiobutabarbital (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Ueber die Femoralarterie wurde ein Katheter zur Messung des systemischen arteriellen Blutdrucks und über die Femoralvene ein Katheter in die Vena cava inferior zur Injektion der Testverbindungen gelegt. Eine Dopplersonde wurde um die linke Nierenarterie gelegt und mit einem Doppler-Messgerät verbunden. Durch 45 Minuten langes Abklemmen der linken Nierenarterie am Austrittsort wurde eine renale Ischämie erzeugt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten vor der Einleitung der Ischämie intraarteriell (i.a.) in Dosen von 5 mg/kg oder intravenös (i.v.) in Dosen von 10 mg/kg verabreicht. In Kontrollversuchen war die renale Durchblutung im Vergleich zum präischämischen Wert um 43±4% vermindert.

Die mit zwei Verbindungen der Formel I erhaltenen Messwerte sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

Verbindung von Beispiel	% Abnahme der renalen Durchblutung
1	13,4 ± 5,2
6	11,7 ± 4,7

Die Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Fähigkeit, die Endothelinbindung zu hemmen, als Mittel zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die mit der Vasokonstriktion erhöhten Vorgängen assoziiert sind. Beispiele solcher Erkrankungen sind Bluthochdruck, Koronarerkrankungen, Herzinsuffizienz, renale und myocardiäre Ischämie, Niereninsuffizienz, Dialyse, cerebrale Ischämie, Hirninfarkt, Migräne, subarachnoidale Hämorrhagie, Raynaud-Syndrom und pulmonärer Hochdruck. Sie können ebenfalls bei Atherosklerose, Verhinderung der Restenosierung nach Ballon-induzierter Gefäßdilatation, Entzündungen, Magen- und Duodenalulcera, Ulcus cruris, Gram-negativer Sepsis, Schock, Glomerulonephritis, Nierenkolik, Glaukom, Asthma, bei der Therapie und Prophylaxe diabetischer Komplikationen und Komplikationen bei der Verabreichung von Cyclosporin, sowie anderen, mit Endothelin-Aktivitäten assoziierten Erkrankungen Anwendung finden.

Die Verbindungen der Formel I können oral, rectal, parenteral, z.B. intravenös, intramuskulär, subcutan, intrathecal oder transdermal; oder sublingual oder als ophthalmologische Zubereitung, oder als Aerosol verabreicht werden. Beispiele von Applikationsformen sind Kapseln, Tabletten, oral verabreichbare Suspensionen oder Lösungen, Suppositorien, Injektionslösungen, Augentropfen, Salben oder Spraylösungen.

Eine bevorzugte Anwendungsform ist die intravenöse, intramuskuläre oder orale Applikation. Die Dosierung, in denen die Verbindungen der Formel I in wirksamen Mengen verabreicht werden, hängen von der Art des spezifischen Wirkstoffs, dem Alter und den Bedürfnissen des Patienten und der Applikationsweise ab. Im allgemeinen kommen Dosierungen von etwa 0,1-100 mg/kg Körpergewicht pro Tag in Betracht. Die Verbindungen der Formel I enthaltenden Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granulate z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des Weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dergleichen bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter. Von den darin verwendeten Abkürzungen bedeutet THF Tetrahydrofuran; DMSO Dimethylsulfoxid; MeOH Methanol; Sdp. Siedepunkt; und Smp. Schmelzpunkt.

Beispiel 1

a) Zu einer Natriumglykolatlösung aus 3,0 g Äthylenglykol und 138 mg Natrium wurden 886 mg p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 4 Stunden bei 95 °C gerührt. Danach wurde das Äthylenglykol abdestilliert und der Rückstand zwischen Äthylacetat und 1N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Diisopropyläther kristallisiert. Man erhielt 870 mg p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid. Smp. 143-148 °C.

b) 775 mg des vorstehend erhaltenen Sulfonamids wurden in 20 ml warmem Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit der stöchiometrischen Menge Natriumäthylat versetzt, danach wurde das Äthanol abdestilliert, bis sich ein Niederschlag bildete. Zur Vervollständigung der Ausfällung wurden 3 ml Isopropyläther zugegeben. Man erhielt 775 mg p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid-Natrium, Smp. >250 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

c) Zu einer Natriummethylatlösung aus 150 ml Methanol und 4,6 g Natrium wurden nacheinander 25 g

Guajacol und 37 g Chlormalonsäuredimethylester getropft. Die Suspension wurde 1 Stunde bei 45 °C unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt, danach wurde das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Toluol aufgenommen und mit Wasser, 1% Natronlauge und Wasser gewaschen, bis die organische Phase farblos war. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand

destilliert. Man erhielt 39,5 g Dimethyl-(o-methoxyphenoxy)malonat. Sdp. 128 °C/7 Pa.

d) Zu einer Natriummethylatlösung aus 150 ml Methanol und 3,5 g Natrium wurde unter Eiskühlung 5,5 g Formamidinacetat und 12,7 g Dimethyl-(o-methoxyphenoxy)malonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde unter Feuchtigkeitsausschluss bei 0-5 °C, dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, die wässrige Phase mit Toluol extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Die wässrige Phase wurde angesäuert, wobei das 5-(o-Methoxyphenoxy)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon ausfiel.

e) 9,4 g des vorstehend erhaltenen Pyrimidinons wurden in 20 ml Acetonitril suspendiert und mit 12 g Collidin versetzt. Danach wurden 5 ml POCl₃ in 15 ml Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluss zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden unter Rückflusstemperatur gerührt, danach wurde das Lösungsmittel und überschüssiges Reagens abdestilliert. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wurde eingeeengt und über eine kurze Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Elutionsmittel gegeben. Das Eluat wurde eingeeengt, der Rückstand aus Äthanol/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 8,5 g 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin, Smp. 79-80 °C.

f) 0,8 g 4,6-Dichlor-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin und 1,5 g p-t-Butylsulfonamid-K in 3 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurden unter Argon 1,5 Stunden auf 120 °C erwärmt. Danach wurde das Dimethylsulfoxid abdestilliert, der Rückstand zwischen Äthylacetat und 1N Salzsäure verteilt und die organische Phase neutral gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 3 ml Methanol versetzt. Man erhielt 950 mg p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 152 °C.

Beispiel 2

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus p-Isopropyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das N-[6-(Hydroxy-äthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 142-143 °C erhalten. Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt b) in nahezu quantitativer Ausbeute in das wasserlösliche Natriumsalz übergeführt. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt f) durch Umsetzung von 540 mg 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin und 360 mg p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium erhalten.

Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-t-butylsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid erhalten. Smp. 190-192 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c) wurde Diäthylbrommalonat mit Natrium-o-kresolat zu Diäthyl-(o-tolyloxy)malonat, Sdp. 120 °C/7 Pa umgesetzt.

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d) wurde aus dem vorstehenden Malonester das 5-(o-Tolyloxy)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon erhalten, aus dem in Analogie zu Beispiel 1e) das 4,6-Dichlor-(o-tolyloxy)-pyrimidin, Smp. 78-79 °C (Äthanol/Hexan) erhalten wurde. Umsetzung der letzteren Verbindung mit p-t-Butylsulfonamid-Kalium lieferte schliesslich das N-[6-Chlor-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-t-butylsulfonamid.

Beispiel 4

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus p-t-Butyl-N-[2-chlor-5-(o,o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 178-179 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) wurde aus Diäthylbrommalonat und Natrium-o-chlorphenolat das Diäthyl-(o-chlorphenoxy)malonat als farblose Flüssigkeit erhalten, die in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d) in das 5-(o-Chlorphenoxy)-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon übergeführt wurde. Aus letztere Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 4,6-Dichlor-5-(o-chlorphenoxy)pyrimidin, Smp. 76-77 °C (aus

Aethanol/Hexan) erhalten und aus diesem durch Umsetzung mit p-t-Butylsulfonamid-Kalium das p-t-Butyl-N-[2-chlor-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 186-187 ° C (aus Methanol).

Beispiel 5

5

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxy-äthoxy)-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 174-175 ° C (aus Aethylacetat) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt f) aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorphenoxy)-pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt. Smp. 174-176 ° C (aus Methanol).

Beispiel 6

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurden aus p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 165-167 ° C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Durch Umsetzung des Sulfonamids mit 0,5N KOH in Aethanol wurde das Kaliumsalz, Smp. 213-215 ° C erhalten.

Das Natriumsalz wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt b) hergestellt. Smp. 265-270 ° C (aus Diisopropyläther).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Diäthylbrommalonat wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c) mit Natrium-m-methoxyphenolat zu Diäthyl-(m-methoxyphenoxy)malonat, farblose Flüssigkeit, umgesetzt. Sdp. 143 ° C/0,05 Torr. Der so erhaltene Malonester wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d) in das 5-(m-Methoxyphenoxy)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon übergeführt, aus dem in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 4,6-Dichlor-5-(m-methoxyphenoxy)pyrimidin hergestellt wurde, Smp. 109-110 ° C. Umsetzung der letztgenannten Verbindung mit p-t-Butylbenzolsulfonamid-Kalium lieferte p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 152 ° C (aus Methanol).

Beispiel 7

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 165-167 ° C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Diäthylbrommalonat wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c) mit Natriumphenolat zum Diäthylphenoxy-malonat, Sdp. 140 ° C/0,05 Torr umgesetzt. Aus dem Malonester wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 5-Phenoxy-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon erhalten und aus diesem in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 4,6-Dichlor-5-phenoxy-pyrimidin, Smp. 89-90 ° C (aus Aethanol/Hexan). Umsetzung der letztgenannten Verbindung mit p-t-Butylbenzolsulfonamid-Kalium lieferte p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 143-144 ° C.

Beispiel 8

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidin das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 141-142 ° C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c), d) und e) durch Umsetzung von Diäthylbrommalonat mit Natrium-p-methoxyphenolat zu Diäthyl-p-methoxyphenoxy-malonat, Sdp. 140 ° C/7 Pa, und weitere Umsetzung zu 5-(p-Methoxyphenoxy)-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon bzw. 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidin, Smp. 107-108 ° C (aus Aethanol/Hexan) hergestellt.

Beispiel 9

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 120-121 ° C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c), d), e) und f) aus Dimethylchlorma-

lonat über folgende Zwischenstufen hergestellt:

Dimethyl-(o-äthoxyphenoxy)malonat, Sdp. 150 ° C/7 Pa,

5-(o-Aethoxyphenoxy)-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon,

4,6-Dichlor-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidin,

5 5-p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 162-163 ° C (aus Methanol).

Beispiel 10

10 In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 136-137 ° C (aus Diisopropyläther) erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c), d) und f) über folgende Zwischenstufen hergestellt:

15 p-(2,2-Dimethylpropyl)benzolsulfochlorid, Sdp. 105 ° C/0,05 Torr.,

2,2-Dimethyl-p-(2,2-dimethylpropyl)benzolsulfonamid-Kalium,

p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Smp. 164-165 ° C (aus Methanol).

20 Beispiel 11

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 152-153 ° C, das p-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 129-130 ° C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) wurde unter Verwendung von Acetamidinhydrochlorid anstelle von Formamidinacetat das Dimethyl-(m-methoxyphenoxy)malonat zum 5-(m-Methoxyphenoxy)-2-methyl-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon erhalten. Daraus wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 4,6-Dichlor-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)pyrimidin und daraus mit p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium das N-[6-Chlor-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid hergestellt, Smp. 152-153 ° C (aus Methanol).

Beispiel 12

35 In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropyl benzolsulfonamid erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d), e) und f) aus Dimethyl-(o-methoxyphenoxy)malonat über 5-(o-Methoxy)-2-phenyl-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon,

4,6-Dichlor-2-phenyl-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin, Smp. 135-136 ° C und N-[6-Chlor-5-(o-methoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 190-191 ° C (aus Methanol) hergestellt.

Beispiel 13

45 Zu 780 mg Benzyltriphenylphosphoniumchlorid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wurden bei -20 ° C 1,3 ml 1,6M Butyllithium in Hexan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei -20 ° C gerührt und danach mit 280 mg 2-[(5-Formyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl)oxy]äthylacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Äthylacetat gelöst und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel mit Methylenchlorid/Äthylacetat (9:1 und 8:2) chromatographiert. Man erhielt 160 mg 2-[[5-[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat, Smp. 146-156 ° C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

50 Aus 5-Allyl-4,6-dichlorpyrimidin-p-toluolsulfonamid-Kalium wurde N-[6-Chlor-5-[(E/Z)-propenyl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid und daraus durch Umsetzung mit Äthylenglykol-Natrium das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(E/Z)-propenyl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Smp. 130-132 ° C hergestellt. Umsetzung

mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin in Tetrahydrofuran lieferte 2-[[5-[(E/Z)-Propenyl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat, Smp. 160-163 °C.

390 mg der vorstehend genannten Verbindung und 8 mg Osmiumtetroxid wurden zu einem Gemisch von 2,5 ml Wasser und 7 ml Dioxan gegeben und dann innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur 450 mg Natrium-m-perjodat und nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur nochmals 8 mg Osmiumtetroxid. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 5 Stunden gerührt und aufgearbeitet, wobei 2-[(5-Formyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl)pxy]äthylacetat, Smp. 130-144 °C (nach Kristallisation aus Aethylacetat und Diäthyläther) erhalten wurde.

10 Beispiel 14

120 mg 2-[[5[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat wurden in 3 ml abs. Aethanol und 3 ml abs. Tetrahydrofuran in Gegenwart von 4 mg 5% Palladiumkohle hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator abfiltriert und die organischen Phasen unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde an Silicagel mit Aethylacetat chromatographiert und lieferte 110 mg 2-[[5-Phenäthyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat, Smp. 120-123 °C.

Beispiel 15

80 mg 2-[(5-Phenäthyl-6-p-toluolsulfonamido-4-pyrimidinyl)oxy]äthylacetat wurden 15 Stunden bei 20 °C in 5 ml Methanol mit 53 mg fein pulverisiertem Kaliumcarbonat gerührt. Danach wurde das Methanol unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Aethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über Silicagel mit Methylenchlorid/Aethylacetat (1:1) und Aethylacetat chromatographiert. Man erhielt 40 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-phenäthyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als weisses Harz.

Beispiel 16

In Analogie zu Beispiel 15 wurde aus 2-[[5-[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamido]-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(E/Z)-styryl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als weisses Harz erhalten.

Beispiel 17

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 182-183 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid hergestellt, Smp. 217-218 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther).

Beispiel 18

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-6-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid, Smp. 144-145 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)pyrimidin und o-Toluolsulfonamid hergestellt, Smp. 107-109 °C (aus Isopropyläther).

50 Beispiel 19

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[6-Chlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xyloisulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xyloisulfonamid, Smp. 157-158 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In einer Lösung von 18,0 g 2,4,6-Trichlorphenol und 32,0 g Diäthylbrommalonat in 180 ml Aceton und 20 ml Toluol wurden 16,9 g wasserfreies K₂CO₃ gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rühren am Rückfluss erhitzt, die Lösung vom Niederschlag abfiltriert und unter vermindertem Druck

eingedampft. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen, die organische Lösung mit einer 5% Natriumcarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abnutschen des Salzes unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter ≤ 1 mmHg Druck destilliert, wobei ein farbloses Öl (Sdp. 171-174 °C) erhalten wurde, aus dem mit Formamidinacetat und Natriummethyllat das 5-(2,4,6-Trichlorphenoxy)-4,6(3H,5H)-pyrimidindion, Smp. >270 °C, erhalten wurde, das vor der weiteren Umsetzung bei 80 °C über Nacht unter vermindertem Druck getrocknet wurde.

Eine Lösung aus 7,6 g 5-(2,4,6-Trichlorphenoxy)-4,6(3H,5H)-pyrimidindion, 6,6 g Tetraäthylammoniumchlorid, 3,3 ml Collidin, 13,7 ml POCl_3 in 70 ml CH_3CN wurde 4,5 Stunden am Rückfluss erhitzt, die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand dreimal mit Äther behandelt, die vereinigten organischen Lösungen über Nacht filtriert, unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Äther und n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 4,6-Dichlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)pyrimidin, Smp. 104-105 °C.

Aus 4,6-Dichlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)pyrimidin und 2,4-Xylolsulfonamid wurde das N-[6-Chlor-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xylolsulfonamid, Smp. 267 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 20

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-[(2-methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidin mit p-t-Butylbenzolsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(2-methoxy-p-tolyl)oxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde durch Umsetzung von Methylguajakol mit Diäthylbrommalonat und danach mit Formamidinacetat zu 5-[(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]-4,6(3H,4H)-pyrimidindion, Smp. 234-236 °C, und weitere Umsetzung der letzteren Verbindung mit POCl_3 hergestellt.

Beispiel 21

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-[(2-methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidin mit p-Isopropylbenzolsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 135-136 °C (aus Äthylacetat) erhalten.

Beispiel 22

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-[(2-methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidin mit o-Äthylbenzolsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-o-äthylbenzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Beispiel 23

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit p-tert-Butylphenylsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 123-124 °C (aus Essigester) erhalten.

Beispiel 24

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit p-Isopropylbenzolsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 124-126 °C (aus Acetonitril, Isopropanol und Wasser) erhalten.

Beispiel 25

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-methoxyphenoxy)-2-trifluormethylpyrimidin, p-Isopropylbenzolsulfonamid und danach mit Äthylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-(2-trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Beispiel 26

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-methoxyphenoxy)-2-trifluormethylpyrimidin mit p-tert-Butylbenzolsulfonamid und mit Aethylenglykol-Na wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 190-192 ° C (aus Toluol) erhalten. Natriumsalz: Smp. 288-289 ° C.

Beispiel 27

Durch Umsetzung von 5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-4,6-dichlorpyrimidin mit p-tert-Butylphenylsulfonamid, und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Beispiel 28

Durch Umsetzung von 5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-4,6-dichlorpyrimidin mit p-Isopropylbenzolsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Beispiel 29

Durch Umsetzung von 5-(2-Methoxyphenoxy)-4,6-dichlorpyrimidin mit o-Methoxyphenylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-methoxybenzolsulfonamid, Smp. 164-165 ° C (aus Essigester) erhalten.

Beispiel 30

Durch Umsetzung von p-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid mit dem Mononatriumsalz von 1,4-Butandiol wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(4-hydroxybutoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid als weisser Schaum erhalten.

Beispiel 31

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-naphthyloxy)pyrimidin und p-Isopropylphenylsulfonamid und, danach dem Natriumsalz von Aethylenglykol N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Smp. 160-161 ° C (aus Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 32

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(2-naphthyloxy)pyrimidin mit p-tert-Butylphenylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid, Smp. 197-198 ° C (aus Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 33

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propylpyrimidin mit p-Isopropylphenylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Beispiel 34

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propylpyrimidin mit p-tert-Butylphenylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 35

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methylpyrimidin mit α,α,α -Trifluor-p-toluolsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Smp. 144-145 ° C (aus Essigester) erhalten.

Beispiel 36

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit p-Chlorphenylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 134-135 ° C (aus Essigester) erhalten.

Beispiel 37

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit p-(Trifluormethoxy)-benzolsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid, Smp. 138-140 ° C (aus Essigester) erhalten.

Beispiel 38

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit o-Aethylbenzolsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid als weisser Schaum erhalten.

Beispiel 39

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit p-Toluolsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als weisser Schaum erhalten.

Beispiel 40

Durch Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxy)phenoxy-2-methylpyrimidin mit 2-Naphthylsulfonamid und danach mit Aethylenglykol-Na wurde das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthylsulfonamid als Schaum erhalten.

Beispiel 41

Durch Umsetzung von p-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und dem Mononatriumsalz von 1,3-Propandiol wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxypropoxy)-5-(o-methoxy-phenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid als weisser Schaum erhalten.

Beispiel 42

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurden 300 mg p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid zu p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid umgesetzt. Man erhielt 250 mg p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 149-150 ° C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

a) Man erhielt (o-Methylthio)phenoxymalonsäuredimethylester aus Chlormalonsäuredimethylester und (o-Methylthio)phenol in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c). Aus 17 g (o-Methylthio)phenol erhielt man 23 g Malonat aus Toluol-Hexan.

b) In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d) erhielt man 9,15 g 5-[(o-Methylthio)phenoxy]-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon, MS: 250 (M), aus 13,5 g des Malonats von a) und Formamidinacetat.

c) 2,5 g dieser Verbindung und 2,9 g Diisopropyläthylamin wurden in 15 ml Acetonitril suspendiert. Zu der Suspension wurden 2 ml POCl₃ getropft und anschliessend wurde das Gemisch während 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das 4,6-Dichlor-5-[(o-methylthio)phenoxy]pyrimidin wurde erhalten nach Aufarbeitung in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e). Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 1 g Pyrimidinderivat, Smp. 89-90 ° C.

d) In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt f) wurden 580 mg 4,6-Dichlor-5-[(o-methylthio)phenoxy]pyrimidin mit 850 mg p-t-Butylbenzolsulfonamid-K zu p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid umgesetzt. Nach Kristallisation aus MeOH, erhielt man 480 mg weisse Kristalle, Smp. 154-155 ° C.

Beispiel 43

- a) In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurden 350 mg p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid in p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid überführt. Man erhielt 330 mg weisse Kristalle nach Kristallisation aus Diisopropyläther, Smp. 160-161 °C.
- b) 225 mg dieser Verbindung wurden in EtOH gelöst. Zu der Lösung wurde die stöchiometrische Menge KOH in MeOH zugefügt. Dann wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und zum Rückstand gab man Diisopropyläther, wobei das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid-Kalium erhalten wurde, MS: 588 [(M + K)⁺].

Beispiel 44

- In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurde aus N-[2-Amino-6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert.-butylbenzolsulfonamid das N-[2-Amino-6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert.-butylbenzolsulfonamid, weisse Kristalle vom Smp. 168 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- a) Zu einer Lösung von 2,3 g Na in 100 ml Methanol gab man 7,65 g (5-o-Methoxy)phenoxy-malonsäure-dimethylester und 3 g Guanidin-hydrochlorid. Die Suspension wurde während 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Dann wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand in H₂O aufgenommen. Nach der üblichen Behandlung, wie bereits beschrieben, wurde die Verbindung gefällt, indem Essigsäure zugetropft wurde, bis das pH der Lösung 4,5 erreichte. Man erhielt 6,4 g Rohprodukt, von dem 1,35 g in 10 ml Dioxan suspendiert wurden. Man gab nacheinander 1,4 g N-Aethyldiisopropylamin, 2 ml POCl₃ und 1 g Triäthylbenzylammoniumchlorid zu. Das Gemisch wurde am Rückfluss bei kräftigem Rühren, unter Argonatmosphäre gekocht. Nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert, der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen und mit H₂O und gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Zur Reinigung wurde an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂-Äthylacetat, 9:1 Vol., als Fließmittel). Man erhielt 2-Amino-4,6-dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin als farblosen Feststoff. Smp. 190 °C.
- b) 0,5 g der vorstehenden Dichlor-Verbindung und 0,75 g p-tert.-Butylbenzolsulfonamid-Na in 2 ml DMSO wurden bei 90 °C zu N-[2-Amino-6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert.-butylbenzolsulfonamid, Smp. 194-195 °C, umgesetzt.

Beispiel 45

- a) In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt a) wurden 478 mg p-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Na-Glykolat in Äthylenglykol zu p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Smp. 166-167 °C, umgesetzt.
- b) 225 mg dieser Verbindung wurden durch Zugabe der stöchiometrischen Menge wässriger NaOH in das Sulfonamidsalz übergeführt. Dann wurde mit Methanol verdünnt, wobei eine homogene Lösung erhalten wurde. Zu dieser Lösung wurden 100 mg NaJO₄, in 2 ml H₂O gelöst, gegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur während 8 Stunden gerührt. Dann wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und wässriger 0,1N H₂SO₄ verteilt. Nach Eindampfen der organischen Phase wurde das p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(R,S-methylsulfanyl)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid aus Diisopropyläther kristallisiert. Man erhielt 150 mg weisse Kristalle. MS: m/e = 520 (M + H)⁺.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 5,4 g o-(Methylthio)phenoxy-malonsäure-dimethylester und 2,1 g Acetamidin-hydrochlorid wurden zu 6-Hydroxy-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]-4(3H)-pyrimidin umgesetzt und dieses in das 4,6-Dichlor-2-methyl-5-[o-(methylthiophenoxy)-pyrimidin, Smp. 132-133 °C, übergeführt.

- 0,9 g der vorstehenden Dichlor-Verbindung und 1,3 g p-tert-Butylbenzolsulfonamid-K wurden zu p-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid. Smp. 162-163 °C umgesetzt.

Beispiel 46

Zu einer Suspension von 170 mg NaH in 2 ml trockenem THF tropfte man unter einer Argon-

Atmosphäre 1,22 g (S)-1,2-di-O-Isopropyliden-glycerol. Anschliessend wurden 1,03 g p-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und 2 ml DMSO zugegeben. Man liess während 4 Stunden bei 95 °C reagieren, wobei das THF abdestillierte. Dann wurde 0,5 ml H₂O zugefügt und das Lösungsmittelgemisch und der Ueberschuss an Reagenz wurden unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 20 ml Dioxan aufgenommen; 1 ml wässrige 1N HCl wurde zugefügt und man liess bei 65 °C während 45 Minuten reagieren. Dann wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Aethylacetat und 1N Salzsäure verteilt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Verbindung an Kieselgel gereinigt, mit Aethylacetat als Fließmittel. Man erhielt 0,98 g (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propyloxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 141-142 °C (aus Diäthyläther).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d) wurden 7,63 g Dimethyl-(o-methoxyphenoxy)malonat und 5,6 g p-Methoxy-benzamidin-Hydrochlorid zu 2-p-Methoxyphenyl-5-o-methoxyphenoxy-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon kondensiert. Umsetzung dieser Verbindung in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e), lieferte 4,6-Dichlor-2-p-methoxyphenyl-5-o-methoxyphenoxy-pyrimidin, Smp. 113-114 °C, aus dem in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt f), das p-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Smp. 221-222 °C erhalten wurde.

Beispiel 47

210 mg 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthyl-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurden in 5 ml MeOH und 0,2 ml 1N NaOH gelöst. Dazu gab man 95 mg NaJO₄ in 0,5 ml H₂O gelöst und es wurde während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Suspension entstand. Dann wurden 0,2 ml 1N HCl zugegeben und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Aethylacetat und 0,1N HCl verteilt und wie üblich aufgearbeitet. Zur Reinigung wurde die Verbindung an Kieselgel chromatographiert, mit Aethylacetat-MeOH (6:1 in Vol.) als Fließmittel. Man erhielt 160 mg (RS)-4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthyl-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als weisses Pulver. MS: 581 (M).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt c), erhielt man aus 2-Chlor-5-methoxy-phenol und Chlormalonsäure-dimethylester das Dimethyl-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)malonat, Smp. 68-69 °C. Kondensation mit Propamidin-Hydrochlorid lieferte 2-Aethyl-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon, aus dem in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e) das 4,6-Dichlor-2-äthyl-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-pyrimidin, Smp. 113-113,5 °C, erhalten wurde. Diese Verbindung wurde analog zu Beispiel 1, Abschnitt f) in das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthylpyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 142-143 °C (aus Aethanol) übergeführt.

Zu einer Suspension von 63 mg NaH in trockenem THF wurden 300 mg 2-(Methylthio)äthanol unter Argon getropft. Anschliessend wurden 300 mg des vorstehend erhaltenen Sulfonamids und 1 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon zugefügt. Man liess während 3 Stunden bei 80 °C reagieren. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgutes und Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂-Diäthyläther, 95/5 Vol. als Fließmittel) erhielt man 160 mg 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthyl-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als weisses Pulver.

Beispiel 48

a) In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid das 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methylpyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid hergestellt. Aus 500 mg der Ausgangsverbindung erhielt man 430 mg weisse Kristalle. Smp. 141-141,5 °C (aus Isopropyläther).

b) 140 mg der erhaltenen Verbindung wurden mit 3-Furancarbonsäure unter folgenden Bedingungen verestert: Man löst 140 mg des vorstehend erhaltenen Sulfonamids, 170 mg N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid, 170 mg Et₃N und 5 mg Dimethylaminopyridin in 2 ml Dichlormethan und liess die Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann gab man 5 ml THF und 1 ml H₂O zu und rührte die Lösung 30 Minuten. Anschliessend wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und 1N HCl verteilt, dann dreimal mit H₂O gewaschen und wie üblich isoliert. Die Verbindung wurde an Kieselgel gereinigt, mit Dichlormethan-Diäthyläther (95:5 in Vol.) als Fließmittel. Man erhielt 120 mg 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-(3-furoyloxy)äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

Die Ausgangsverbindung wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d), wurde (2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-malonsäure-dimethylester mit Acetamidin-Hydrochlorid zu (2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-methyl-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon kondensiert. Daraus wurde in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e), das 4,6-Dichlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin. Smp. 125-130 °C und daraus in Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt f), das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 182 °C (aus MeOH) erhalten.

Beispiel 49

In Analogie zu Beispiel 47 wurden 90 mg N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid mit NaJO₄ zu (RS)-N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid oxidiert. Man erhielt 65 mg weisses Pulver. MS: 542,1 (M + H⁺).

Die Ausgangsverbindung wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt d), wurde Dimethyl-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)malonat mit Formamidin-Acetat zu (2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon kondensiert. In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt e), wurde daraus das 4,6-Dichlor-5-(2-chlor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin, Smp. 88-89 °C (aus Aethanol) erhalten.

Umsetzung von 611 mg 4,6-Dichlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-pyrimidin mit 813 mg (1,3-Benzodioxol-5-sulfonamid)-K lieferte 535 mg N-[6-Chlor-5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid. Die letztgenannte Verbindung wurde, wie bei der Herstellung des Ausgangsmaterials in Beispiel 47 beschrieben, zu N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfanyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid umgesetzt.

Beispiel 50

Eine Lösung aus 0,11 g Natrium in 3,0 ml Aethylenglykol wurde mit 0,265 g 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid auf 110 °C erwärmt, nach 4 Stunden abgekühlt, auf Eis gegossen, und mit 1M-Weinsäure auf pH 3 gestellt. Die erhaltene Suspension wurde mit Essigester extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit CH₂Cl₂-Essigester 9:1 chromatographiert und lieferte 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als weissen Schaum. MS: M⁺ = 555.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt.

a) Eine Lösung aus 5,17 g Na in 200 ml abs. Methanol wurde mit 21,15 g Diäthyl-(o-methoxyphenoxy)malonat und 16,2 g Thiophen-2-carboxamidinhydrochlorid versetzt und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 1N-NaOH aufgenommen, die alkalische Lösung mit 1N-HCl angesäuert, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser sorgfältig gewaschen und im Hochvakuum bei 80 °C getrocknet. Das 5-(o-Methoxyphenoxy)-2-(2-thienyl)-4,6-dihydroxy-pyrimidin vom Smp. >250 °C (Zers.) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

b) Eine Suspension aus 4,6 g 5-(o-Methoxyphenoxy)-2-(2-thienyl)-4,6-dihydroxy-pyrimidin, 4,7 ml N,N-Diisopropyl-N-äthylamin und 6,4 g PCl₅ wurde während 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde dann unter reduziertem Druck eingedampft, der Rückstand auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Toluol chromatographiert und lieferte 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin, Smp. 118-120 °C.

c) Eine Lösung von 0,353 g von 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin in 5 ml DMSO wurde mit 0,376 g p-tert-Butylbenzolsulfonamid während 30 Minuten auf 150 °C erwärmt. Die Lösung wurde im Hochvakuum etwas eingeeengt und der ölige Rückstand auf Eis gegossen, sauer (pH = 3) gestellt und die Suspension mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Toluol-Essigester 9:1 chromatographiert und lieferte 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als einen weissen Schaum.

Beispiel 51

In analoger Weise zum Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 152-153 °C (aus Toluol) erhalten.

- 5 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Schaum) wurde ausgehend von Thiophen-3-carboxamidin-hydrochlorid über rac.-5-(2-Methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-3,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion (Feststoff vom Smp. >250 °C) und 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin (Smp. 98-99 °C) hergestellt.

10 Beispiel 52

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(furan-2-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[2-(furan-2-yl)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als amorpher Feststoff erhalten.

- 15 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(furan-2-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Schaum) wurde ausgehend von Furan-2-carboxamidin-hydrochlorid über rac.-2-(Furan-2-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4,6-dion (Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von 255-258 °C) und 4,6-Dichlor-2-(furan-2-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin hergestellt.

20 Beispiel 53

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-furan-3-yl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[2-furan-3-yl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Feststoff vom Smp. 120-122 + C (aus

- 25 Toluol/n-Hexan) erhalten.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-furan-3-yl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Schaum) wurde ausgehend von Furan-3-carboxamidin-hydrochlorid über rac.-2-(Furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin (Feststoff mit einem Smp. von mehr als 300 °C mit Zersetzung), und 4,6-Dichlor-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin hergestellt.

30

Beispiel 54

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Feststoff mit einem Smp. über 250 °C (aus Essigester) erhalten.

- 35 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 197-198 °C aus Isopropyläther) wurde ausgehend von Pyridin-2-carboxamidin-hydrochlorid über 5-(2-Methoxy-phenoxy)-2-pyridin-2-yl-pyrimidin-4,6-diol und 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-2-yl-pyrimidin, Smp. 122-123 °C hergestellt.

Beispiel 55

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-4-yl]-benzolsulfonamid als ein Feststoff vom Smp. 166-167 °C aus Aceton-Aether erhalten.

- 45 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid-Kalium (1:1). Smp. 193-196 °C aus H₂O wurde ausgehend von Pyridin-4-carboxamidin-hydrochlorid über 5-(2-Methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-4-yl)-pyrimidin-4,6-diol und 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-4-yl-pyrimidin, Smp. 173-176 °C hergestellt.

Beispiel 56

- 55 In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid-Kals Schaum erhalten. MS: (M + H)⁺ = 551,2.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Pyridin-3-carboxamidin-hydrochlorid über rac-5-(2-Methoxy-phenoxy)-2-pyrimidin-3-yl-tetrahydro-1H-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-3-yl)-pyrimidin (Smp. 164-165 °C) hergestellt.

5

Beispiel 57

Eine Suspension aus 525 mg 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid in 1 ml Eisessig wurde mit 2,5 ml 40% Peressigsäure versetzt und langsam zum Rückfluss erhitzt. Nach 2 Minuten wurde abgekühlt, unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid vom Smp. 201-202 °C (unter Zersetzung).

10

Beispiel 58

15

Zu einer Lösung von 46 mg Na in reinem Äthylenglykol wurden 216 mg 2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid gegeben und die langsam entstehende Lösung bei 80 °C über Nacht erwärmt. Die Lösung wurde auf wässrige Essigsäure gegossen, der Niederschlag mit Essigester extrahiert, mit Äther verrieben und abgenutscht. Man erhielt 2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid als amorphe Masse, die im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet wurde. MS: $(M + H)^+ = 567,4$.

20

Beispiel 59

25

In Analogie zu Beispiel 57 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Peressigsäure das 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid, Smp. 247-249 °C (aus CH_2Cl_2 und Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 60

In Analogie zu Beispiel 58 wurde aus 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid und Na-Äthylenglykolat in Äthylenglykol das 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid als amorphe Masse erhalten. MS: $(M + H)^+ = 567,4$, $(M + Na)^+ = 589,4$.

35

Beispiel 61

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-[2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid. MS: $M^+ = 562$ erhalten.

40

Das entsprechende Natriumsalz (nach üblicher Methode hergestellt) ist ein weisser Feststoff, der im Hochvakuum getrocknet wurde. Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Methoxy-propionamidin-Hydrochlorid über 2-(2-Methoxy-äthyl)-5-(o-methoxyphenoxy)-4,6-(1H,5H)-pyrimidindion und 4,6-Dichlor-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin hergestellt.

45

Beispiel 62

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-cyclopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[2-cyclopropyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Schaum erhalten. MS: $M^+ = 513$.

50

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-cyclopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Cyclopropylformamidin-hydrochlorid über rac-2-Cyclopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-1H-pyrimidin-4,6-dion (Smp. 243-244 °C) und 4,6-Dichlor-2-cyclopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)pyrimidin (Smp. 80-82 °C) hergestellt.

55

Beispiel 63

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-äthyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[2-äthyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Schaum erhalten.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-äthyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Propionamidin-hydrochlorid über rac-2-Aethyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-1H-pyrimidin-4,6-dion (Smp. 265 °C unter Zersetzung) und 4,6-Dichlor-2-äthyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin (Smp. 70-71 °C) hergestellt.

Beispiel 64

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Isopropionamidinhydrochlorid über rac-2-Isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin (Smp. 70-72 °C) hergestellt.

Beispiel 65

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-Chlor-N-[6-chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 4-Chlor-N-[3-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 152-154 °C (aus CH₃CN und Isopropyläther) erhalten.

Das 4-Chlor-N-[6-chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 169-171 °C) wurde aus 4,6-Dichlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin und 4-Chlorbenzolsulfonamid-K hergestellt.

Beispiel 66

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid und Natriumäthylenglykolat das N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid, Smp. 154-155 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid (Smp. 185-186 °C) wurde aus 4,6-Dichlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin und 4-Trifluormethyl-benzolsulfonamid-K hergestellt.

Beispiel 67

In Analogie zu Beispiel 50, jedoch mit 100 °C Reaktionstemperatur wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Natriumäthylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Feststoff erhalten. Natriumsalz: Smp. 195-198 °C.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyrimidin-2-yl]-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Pyrimidin-2-carboxamidin-hydrochlorid über rac-5-(2-Methoxy-phenoxy)-2-pyrimidin-2-yl-tetra-hydro-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin hergestellt.

Beispiel 68

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Feststoff erhalten.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von rac-5-(3-Methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion über 4,6-Dichlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidinyl hergestellt.

Beispiel 69

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 161-163 °C erhalten.

- 5 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 225-227 °C) wurde ausgehend von 4-Fluor-2-methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester über 5-(4-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4,6-diol (Zersetzungspunkt >131 °C) und 4,6-Dichlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin (Smp. 179-180 °C) hergestellt.

10 Beispiel 70

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 141-142 °C (aus CH₂Cl₂-Isopropyläther) erhalten.

- 15 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 164-165 °C) wurde ausgehend von 4-Fluor-2-methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester über rac-5-(4-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin (Smp. 129-130 °C) hergestellt.

20 Beispiel 71

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 143-144 °C (aus CH₂Cl₂-Isopropyläther) erhalten.

- 25 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 146-147 °C) wurde ausgehend von 4-Fluor-2-methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester über rac-5-(4-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin (Smp. 100-101 °C) hergestellt.

30 Beispiel 72

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-benzolsulfonamid, Smp. 131-132 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

40 Beispiel 73

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid, Smp. 126-127 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

- 45 Das N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-benzolsulfonamid, Smp. 138-139 °C wurde ausgehend von 5-Fluor-2-methoxy-phenoxy-malonsäure-diäthylester über rac-5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion, 4,6-Dichlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin (Smp. 98-100 °C) und N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid (Smp. 163-164 °C) hergestellt.

50 Beispiel 74

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-fluor-6-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[5-(2-fluor-6-methoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 158-159 °C (aus CH₂Cl₂-Isopropyläther) erhalten.

Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-fluor-6-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 181-182 °C) wurde ausgehend von 2-(2-Fluor-6-methoxy)-malonsäure-diäthylester über rac-5-(2-Fluor-6-

methoxy-phenoxy)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-5-(2-fluor-6-methoxy-phenoxy)-pyrimidin (Smp. 78-79 ° C) hergestellt.

Beispiel 75

5

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 159-161 ° C (Toluol/n-Hexan) erhalten.

10 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. 206-207 ° C) wurde ausgehend von rac-5-(3-Methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4,6-dion über 4,6-Dichlor-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin (Smp. 120-121 ° C) hergestellt.

15 Beispiel 76

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und Na-Aethylenglykolat in Aethylenglykol, nach chromatographischer Trennung auf Kieselgel das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und das 4-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxy-äthoxy)-2-(2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

20 Das 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid wurde ausgehend von Methoxypropionamidin-hydrochlorid über 2-(2-Methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion und 4,6-Dichlor-2-(2-chlor-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin hergestellt.

Beispiel 77

30 In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus p-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxy-phenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Na das (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid, Smp. 124-125 ° C (aus n-Hexan) erhalten.

Beispiel 78

35

Eine Lösung von 1,85 g (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid in EtOH (15 ml) wurden mit 3 ml konz. HCl versetzt und 2 Minuten auf 50 ° C erwärmt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit Aether extrahiert und lieferte (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-6-(2-pyrimidin-4-yl)]-benzolsulfonamid als Schaum.

40

Beispiel 79

45 Aus N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid und (R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Na wurde das (R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. >86 ° C) erhalten. Behandlung mit verdünnter Salzsäure lieferte (S)-4-tert-Butyl-N-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als Schaum.

50 Beispiel 80

Aus N-[6-Chlor-5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid und (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das (S)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid (Smp. >86 ° C) erhalten. Behandlung mit verdünnter HCl lieferte (R)-4-tert-Butyl-N-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid als Schaum.

55

Beispiel 81

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-1,3-dioxolan-4-yl-methoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Schaum erhalten. Behandlung mit verdünnter Salzsäure in Dioxan lieferte (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid als Schaum.

Beispiel 82

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das 4-tert-Butyl-N-[6-(R)-1,3-dioxolan-4-yl-methoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und daraus mit verdünnter HCl in Dioxan das (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 83

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und daraus mit verdünnter HCl in Dioxan 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 84

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das (S)-4-tert-Butyl-N-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und daraus mit verdünnter HCl in Dioxan 4-tert-Butyl-N-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 85

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-furan-3-yl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und daraus mit verdünnter HCl in Dioxan (R)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 86

Aus 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-2-furan-3-yl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und (R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol-Natriumsalz wurde das (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid und daraus mit verdünnter HCl in Dioxan (S)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten.

Beispiel 87

Durch Umsetzung von p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-methoxy-phenoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und 3-Methyl-5-isoxazolcarbonsäure in Gegenwart von Dimethylaminopyridin und Dicyclohexylcarbodiimid in Methylenchlorid wurde der 3-Methylisoxazol-5-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester als weisser Feststoff erhalten.

Beispiel 88

In Analogie zu Beispiel 87 wurde unter Verwendung von Indol-2-carbonsäure der Indol-2-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxy-phenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester erhalten.

Beispiel 89

Eine Lösung von 391,5 mg 6-[2-(t-Butyl-dimethylsilyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)pyrimidin-4-ylamin in 20 ml Acetonitril wurde mit 200 mg NaH (60%ig) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 400 mg (2-Methoxy-5-chlorsulfonyl)phenoxyessigsäureäthylester zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen, mit Äthylacetat extrahiert und die organische Phase getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (120:1) wurden 175 mg 4-[6-[2-(t-Butyl-dimethoxysilyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-ylamino-sulfonyl]-2-methoxyphenoxyessigsäureäthylester als weisser Schaum erhalten. Die Verbindung wurde in 6 ml Acetonitril bei 0 °C langsam mit 1 ml 40%iger HF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach auf Eis/2N KHCO₃-Lösung gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (50:1) wurde der 5-[N-[6-(2-Hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl]aminosulfonyl]-2-methoxy-phenoxyessigsäureäthylester als weisser Feststoff erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In eine Lösung von 7 g 4,6-Dichlor-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin in 140 ml Äthanol wurden bei -78 °C ca. 105 ml NH₃ eingeleitet. Danach wurde das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei -78 °C und 50 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und schliesslich eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt und die organische Phase aufgearbeitet. Man erhielt 6,45 g 4-Amino-6-chlor-5-(o-methoxyphenoxy)pyrimidin als weisse Kristalle.

2,3 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurden zu einer Lösung von 250 mg Natrium in 40 ml Äthylenglykol bei 50 °C gegeben. Die Lösung wurde 12 Stunden auf 100 °C erwärmt, danach zwischen halbgesättigter NH₄Cl-Lösung und Methylenchlorid verteilt und aufgearbeitet. Man erhielt 2,47 g 2-[6-Amino-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-1-äthanol als weisse Kristalle.

Eine Lösung von 2,5 g der vorstehenden Verbindung in 100 ml Methylenchlorid wurde mit 2,74 g Dimethylaminopyridin und 3,39 g t-Butyldimethylchlorsilan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden weitere 1,35 g Dimethylaminopyridin und 1,65 g t-Butyldimethylchlorsilan zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die Lösung eingeeengt, der Eindampfrückstand zwischen halbgesättigter NH₄Cl-Lösung und Äthylacetat verteilt und die organische Phase aufgearbeitet. Man erhielt 2,78 g 6-[2-(t-Butyldimethylsilyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-ylamin als weissen Feststoff.

Beispiel A

Tabletten enthaltend die folgenden Bestandteile können in herkömmlicher Weise hergestellt werden:

Bestandteile	pro Tablette
Verbindung der Formel I	10,0 - 100,0 mg
Lactose	125,0 mg
Maisstärke	75,0 mg
Talk	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

Beispiel B

Kapseln enthaltend die folgenden Bestandteile können in herkömmlicher Weise hergestellt werden:

Bestandteile	pro Kapsel
Verbindung der Formel I	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Talk	5,0 mg

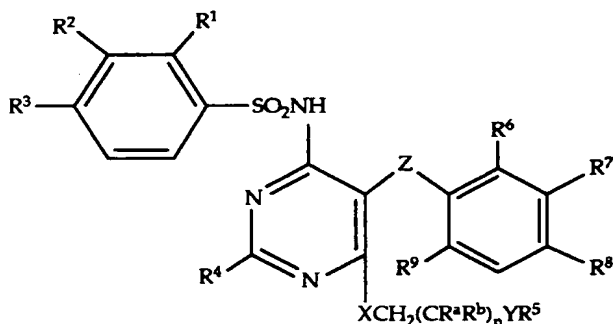
Beispiel C

Injektionslösungen können folgende Zusammensetzung aufweisen:

Verbindung der Formel I	3,0 mg
Gelatine	150,0 mg
Phenol	4,7 mg
Wasser für Injektionslösungen	ad 1,0 ml

Beispiel D

In 3,5 ml Myglyol 812 und 0,08 g Benzylalkohol werden 500 mg Verbindung der Formel I suspendiert. Diese Suspension wird in einen Behälter mit Dosierventil eingefüllt. Es werden 5,0 g Freon 12 unter Druck durch das Ventil in den Behälter abgefüllt. Durch Schütteln wird das Freon in der Myglyol-Benzylalkoholmischung gelöst. Dieser Spraybehälter enthält ca. 100 Einzeldosen, die einzeln appliziert werden können.

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

worin

R¹

Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;

R²

Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Trifluormethyl oder -OCH₂COOR³;

R³

Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy;

R² und R³

zusammen Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylidendioxy;

R⁴

Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, 2-Methoxy-3-hydroxypropoxy, 2-Hydroxy-3-phenylpropyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heterocyclyl;

R⁵

Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl oder Tetrahydropyran-2-yl;

R⁶ bis R⁸

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkylalkoxy-carbonyloxy;

R⁷

zusammen mit R⁶ oder R⁸ Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder

- Isopropylidendioxy;
 Z -O-, -S-, Äthylen, Vinylen, -CO-, -OCHR¹⁰- oder -SCHR¹⁰;
 R¹⁰ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;
 X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH;
 5 YR⁵ auch nieder-Alkylsulfinyl oder -OCH₂CH(OR^c)CH₂OR^d;
 R^a, R^b, R^c und R^d unabhängig voneinander Wasserstoff oder nieder-Alkyl; oder
 R^c und R^d zusammen Methylen, Äthylen oder Isopropyliden; und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 und Salze davon.
- 10 2. Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, worin
 R¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
 R² Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl;
 R³ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-
 15 Alkoxy oder Trifluormethoxy;
 R² und R³ zusammen Butadienyl oder Methylendioxy;
 R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-
 Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-
 nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-
 20 alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heteroaryl;
 R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
 R⁶ bis R⁹ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hy-
 droxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Me-
 thylsulfonyloxy oder nieder-Alkylsulfonyloxy;
 25 R⁷ zusammen mit R⁶ oder R⁸ Butadienyl oder -OCH₂O-;
 Z -O-, -S-, Äthylen, Vinylen, -CO-, -OCHR¹⁰- oder -SCHR¹⁰;
 R¹⁰ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;
 X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH;
 R^a und R^b Wasserstoff und
 30 n 1, 2, oder 3 bedeuten,
 und Salze davon.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen Z -O- ist.
- 35 4. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-3, in denen R⁶ nieder-Alkoxy und R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten.
5. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-3, in denen R⁶ und R⁸ Wasserstoff, R⁷ nieder-Alkoxy und R⁹ Halogen bedeuten.
- 40 6. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-5, in denen R⁴ Wasserstoff, 2-Pyrimidinyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, Morpholino oder p-Methoxy-phenyl ist.
7. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-6, in denen YR⁵ Hydroxy, nieder-Alkoxysulfinyl oder Furoyloxy ist.
- 45 8. Die Verbindungen nach Anspruch 3,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid,
 50 N-[6-(Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 55 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-

benzolsulfonamid,
 p-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-
 5 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-6-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xyloisulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(2-methoxy-p-tolyl)oxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 10 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-o-äthylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-
 15 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-(2-trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 20 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-methoxybenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(4-hydroxybutoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthylloxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 25 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthylloxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-
 toluolsulfonamid,
 30 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)-
 benzolsulfonamid,
 o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 35 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthylsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxypropoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 40 N-[2-Amino-6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-t-butylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid und
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(R,S-methylsulfinyl)phenoxy]-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid.

9. Die Verbindungen nach Anspruch 3,

4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 50 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-(3-furoyloxy)äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 55 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[2-(furan-2-yl)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[2-furan-3-yl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-pyrimidin-4-yl]-

- benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-4-yl]-pyrimidin-4-yl]-
5 benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-
pyridin-1-oxid,
10 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-
pyridin-1-oxid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-[2-hydroxy-äthoxy]-äthyl]-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-
4-yl]-benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[2-cyclopropyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
15 benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[2-äthyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
20 4-Chlor-N-[3-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,,
N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-
benzolsulfonamid,,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-
25 benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
30 N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-
benzolsulfonamid,
N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[5-(2-fluor-6-methoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
35 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxy-äthoxy)-2-[2-(2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(3-methoxy-phenoxy)-
40 pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
(S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-
pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
(R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-6-(2-pyrimidin-4-yl)-
benzolsulfonamid,
45 (R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-
pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
(S)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-
pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
(R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy-pyrimidin-4-yl)-
50 benzolsulfonamid,
4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-
yl]-benzolsulfonamid,
(R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-
yl]-benzolsulfonamid,
55 4-tert-Butyl-N-[6-(R)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-
yl]-benzolsulfonamid,
(S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-
yl]-benzolsulfonamid,

(R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

5 (S)-4-tert-Butyl-N-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

4-tert-Butyl-N-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

10 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

(R)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

(R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

15 (S)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

3-Methylisoxazol-5-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,

20 Indol-2-carbonsäure der Indol-2-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,

5-[N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl]aminosulfonyl]-2-methoxy-phenoxyessigsäureäthylester.

10. (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propyloxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

11. (RS)-4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthyl-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

30 12. (RS)-N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid.

13. 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

35 14. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen Z Äthylen oder Vinylen ist.

15. Die Verbindungen nach Anspruch 14,

40 2-[[5-[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,

2-[[5-Phenäthyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,

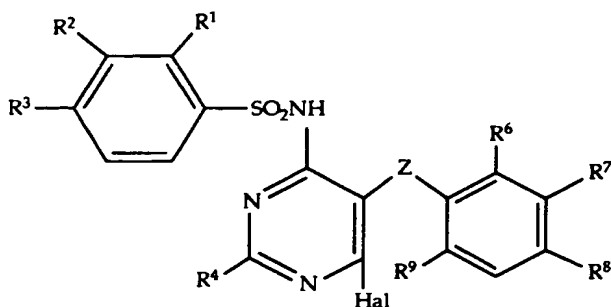
N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-phenäthyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(E/Z)-styryl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid.

45 16. Verbindungen der Formel

50

55



II

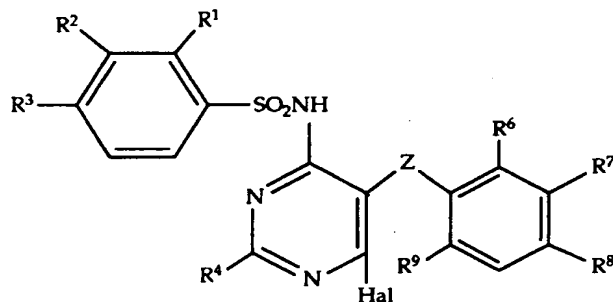
worin R^1 - R^5 , R^a , R^b , Y und n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

17. Die Verbindungen der Ansprüche 1-15 zur Anwendung als Heilmittel.

18. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Ansprüche 1-15 und übliche Träger- und Hilfsstoffe.

19. Verwendung von Verbindungen der Ansprüche 1-15 als Wirkstoffe bei der Herstellung zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) eine Verbindung der Formel

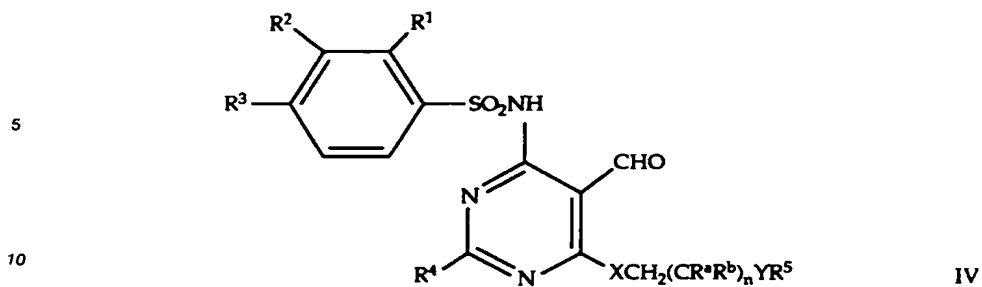


II

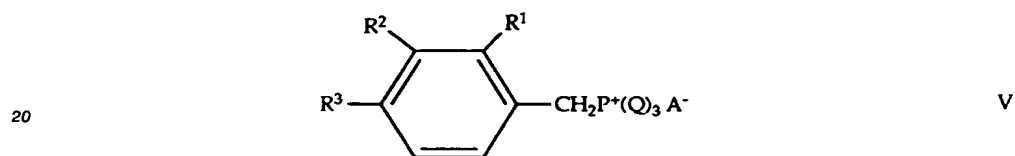
worin R^1 - R^4 und R^5 - R^9 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist,
mit einer Verbindung der Formel



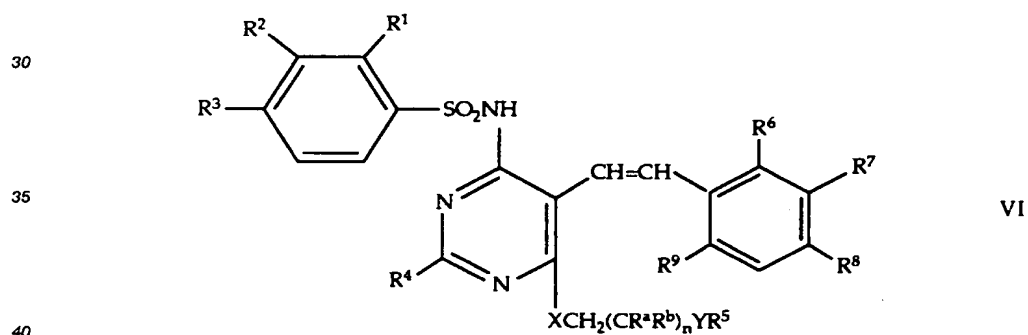
worin X, Y, n, R^a , R^b und R^5 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall darstellt,
umsetzt, oder
b) eine Verbindung der Formel



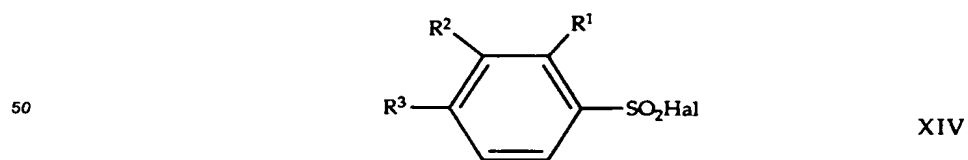
15 worin R¹-R⁵, R^a, R^b, X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



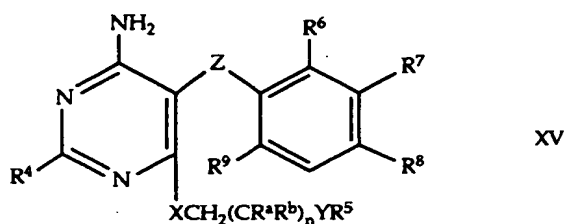
25 worin R⁶-R⁸ die oben genannte Bedeutung haben; Q Aryl und A-ein Anion ist, umgesetzt, oder
c) eine Verbindung der Formel



45 worin R¹-R⁸, R^a, R^b, X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben, hydriert, oder
d) eine Verbindung der Formel



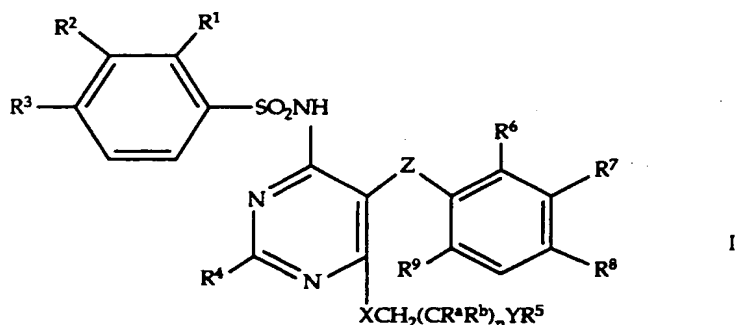
55 mit einer Verbindung der Formel



wobei R^1 - R^9 , R^a , R^b , X, Y, Z und n die oben genannte Bedeutung haben, umsetzt, und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I enthaltene Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin

R^1	Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
R^2	Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Trifluormethyl oder $-OCH_2COOR^a$;
R^3	Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy;
R^2 und R^3	zusammen Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylidendioxy;
R^4	Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, 2-Methoxy-3-hydroxypropoxy, 2-Hydroxy-3-phenylpropyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heterocyclyl;
R^5	Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
R^6 bis R^9	Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkylalkoxy-carbonyloxy;
R^7	zusammen mit R^6 oder R^8 Butadienyl, Methylendioxy, Äthylendioxy oder Isopropylidendioxy;
Z	$-O-$, $-S-$, Äthylen, Vinylen, $-CO-$, $-OCHR^{10}$ - oder $-SCHR^{10}$;
R^{10}	Wasserstoff oder nieder-Alkyl;
X und Y	unabhängig voneinander O, S oder NH;
YR^5	auch nieder-Alkylsulfinyl oder $-OCH_2CH(OR^c)CH_2OR^d$;

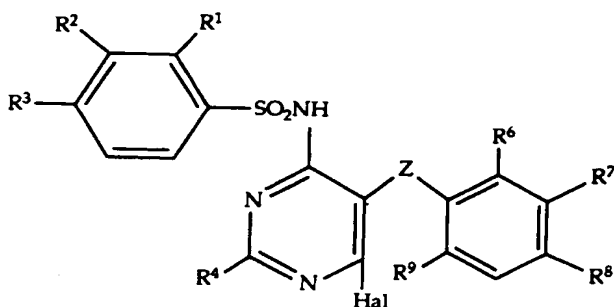
EP 0 526 708 A1

R^a , R^b , R^c und R^d unabhängig voneinander Wasserstoff oder nieder-Alkyl; oder
 R^c und R^d zusammen Methylen, Äthylen oder Isopropyliden; und
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,
 und Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man
 a) eine Verbindung der Formel

5

10

15



II

20

worin R^1 - R^4 und R^6 - R^8 die oben genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist,
 mit einer Verbindung der Formel



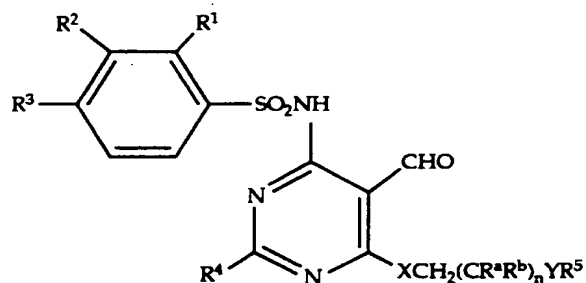
25

worin X, Y, n, R^a , R^b und R^5 die oben genannte Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall
 darstellt,
 umsetzt, oder
 b) eine Verbindung der Formel

30

35

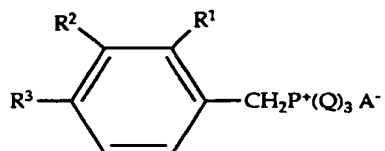
40



IV

45

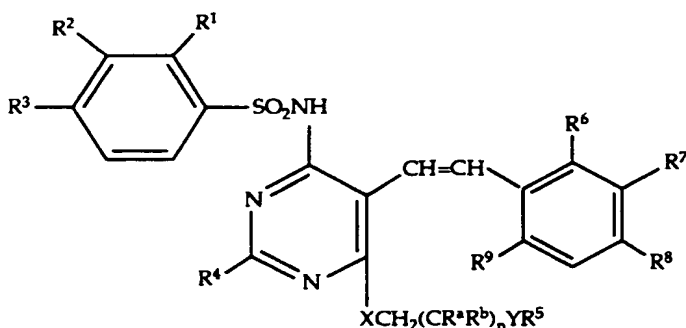
50



V

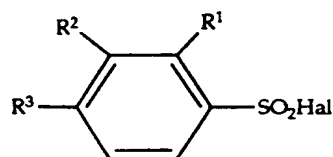
55

worin R^6 - R^8 die oben genannte Bedeutung haben; Q Aryl und A^- ein Anion ist,
 umsetzt, oder
 c) eine Verbindung der Formel



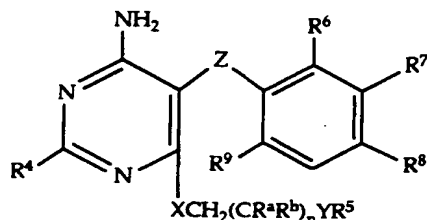
VI

worin R^1 - R^8 , R^a , R^b , X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben, hydriert, oder d) eine Verbindung der Formel



XIV

mit einer Verbindung der Formel



XV

wobei R^1 - R^9 , R^a , R^b , X, Y, Z und n die oben genannte Bedeutung haben, umgesetzt, und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I enthaltene Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und Salze davon, worin

- R^1 Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
 R^2 Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl;
 R^3 Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy;
 R^2 und R^3 zusammen Butadienyl oder Methylendioxy;
 R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heteroaryl;
 R^5 Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
 R^6 bis R^9 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkylloxy-carbonyloxy;
 R^7 zusammen mit R^6 oder R^8 Butadienyl oder $-OCH_2O-$;
Z $-O-$, $-S-$, Äthylen, Vinylen, $-CO-$, $-OCHR^{10}-$ oder $-SCHR^{10}-$;

R¹⁰ Wasserstoff oder nieder-Alkyl;
 X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH;
 R^a und R^b Wasserstoff und
 n 1, 2, oder 3 bedeuten.

5

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z -O- ist.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ nieder-Alkoxy und R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten.

10

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ und R⁸ Wasserstoff, R⁷ nieder-Alkoxy und R⁹ Halogen bedeuten.

15

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁴ Wasserstoff, 2-Pyrimidinyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, Morpholino oder p-Methoxyphenyl ist.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen YR⁵ Hydroxy, nieder-Alkoxysulfinyl oder Furoyloxy ist.

20

8. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen

25

p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid,
 N-[6-(Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 p-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-6-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xytolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(2-methoxy-p-tolyl)oxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-o-äthylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-(2-trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-methoxybenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(4-hydroxybutoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthylloxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthylloxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butyl-benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

55

α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)-
 5 benzolsulfonamid,
 o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthylsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxypropoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 10 benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[2-Amino-6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-t-butylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o(methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid
 15 und
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(R,S-methylsulfinyl)-phenoxy]-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid.

9. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen

20 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-(3-furoxyloxy)äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 25 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[2-(furan-2-yl)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 30 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[2-furan-3-yl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 35 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-4-yl]-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-
 40 pyridin-1-oxid,
 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-
 pyridin-1-oxid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-[2-hydroxy-äthoxy]-äthyl]-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-
 4-yl]-benzolsulfonamid,
 45 4-tert-Butyl-N-[2-cyclopropyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[2-äthyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-
 50 benzolsulfonamid,
 4-Chlor-N-[3-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,,
 N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-
 benzolsulfonamid,,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 55 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-
 benzolsulfonamid,

- 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-benzolsulfonamid,
 5 N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[5-(2-fluor-6-methoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 10 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxy-äthoxy)-2-[2-(2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 15 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-6-(2-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 20 (S)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 25 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(R)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 30 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 35 (S)-4-tert-Butyl-N-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxyl]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 40 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 45 (S)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 3-Methylisoxazol-5-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,
 50 Indol-2-carbonsäure der Indol-2-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,
 5-[N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl]aminosulfonyl]-2-methoxy-phenoxyessigsäureäthylester.
- 55 10. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propyloxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.
11. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (RS)-4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-

äthyl-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

12. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (RS)-N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid.

13. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z Aethylen oder Vinylen ist.

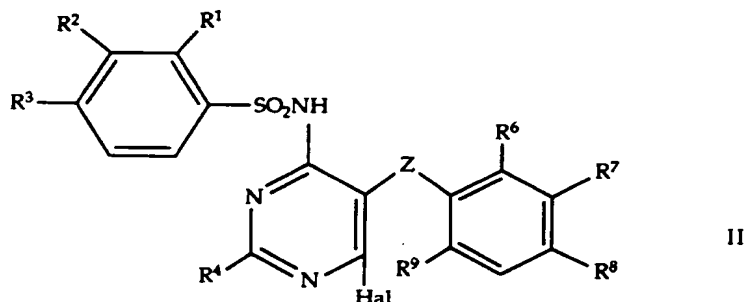
15. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung der Verbindungen

2-[[5-[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,
2-[[5-Phenäthyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,
N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-phenäthyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(E/Z)-styryl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid.

16. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I von Anspruch 1 oder Salze davon mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und in eine zur therapeutischen Anwendung geeignete Form bringt.

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 und Salzen davon als Wirkstoffe bei der Herstellung zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

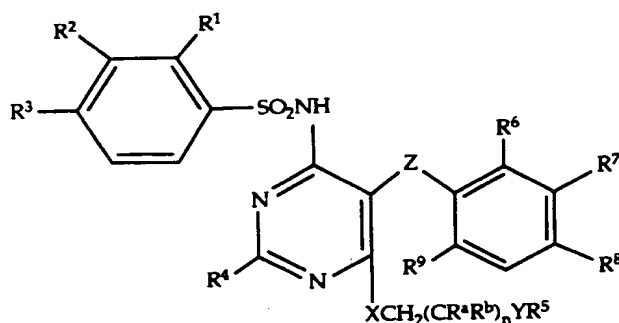
18. Verbindungen der Formel



worin R¹-R⁵, R^a, R^b, Y und n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel.



I

worin

R¹

Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;

R²Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Trifluormethyl oder -OCH₂COOR^a;R³

Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy;

R² und R³

zusammen Butadienyl, Methylendioxy, Aethylendioxy oder Isopropylidendioxy;

R⁴

Wasserstoff, nieder-Alkyl, Cycloalkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy-nieder-alkoxy, nieder-Alkylsulfinyl, nieder-Alkylsulfonyl, 2-Methoxy-3-hydroxypropoxy, 2-Hydroxy-3-phenylpropyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heterocyclyl;

R⁵

Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocyclylcarbonyl, Heterocyclylmethyl oder Tetrahydropyran-2-yl;

R⁶ bis R⁹

Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkoxy-carbonyloxy;

R⁷zusammen mit R⁵ oder R⁸ Butadienyl, Methylendioxy, Aethylendioxy oder Isopropylidendioxy;

Z

-O-, -S-, Aethylen, Vinylen, -CO-, -OCHR¹⁰- oder -SCHR¹⁰;R¹⁰

Wasserstoff oder nieder-Alkyl;

X und Y

unabhängig voneinander O, S oder NH;

YR⁵auch nieder-Alkylsulfinyl oder -OCH₂CH(OR^c)CH₂OR^d;R^a, R^b, R^c und R^d

unabhängig voneinander Wasserstoff oder nieder-Alkyl; oder

R^c und R^d

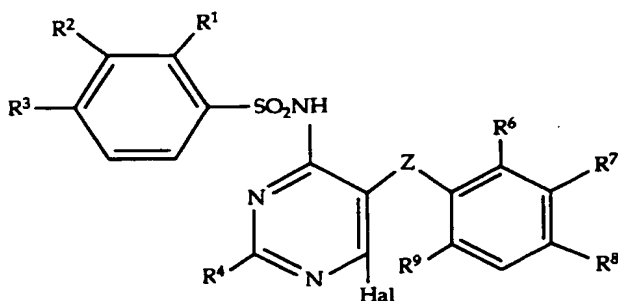
zusammen Methylen, Aethylen oder Isopropyliden; und

n

1, 2 oder 3 bedeuten,

und Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel



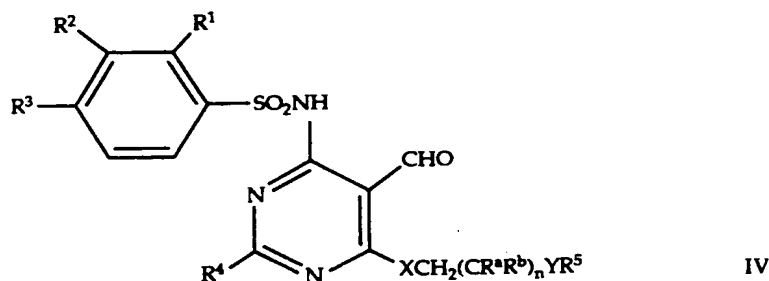
II

EP 0 526 708 A1

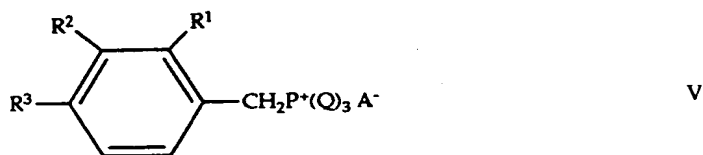
worin R^1 - R^4 und R^5 - R^9 die oben genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist,
mit einer Verbindung der Formel



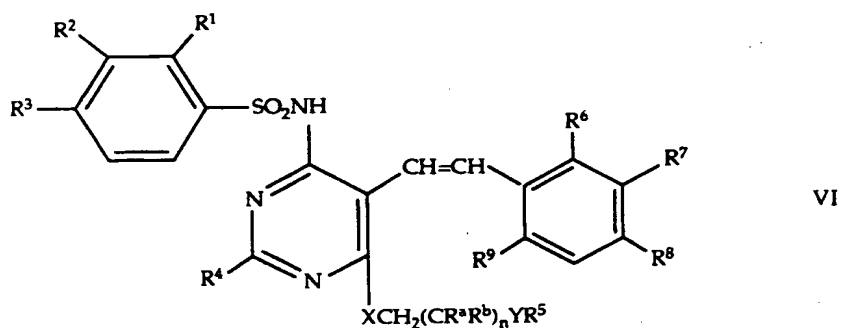
worin X, Y, n, R^a , R^b und R^5 die oben genannte Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall
darstellt,
umsetzt, oder
b) eine Verbindung der Formel



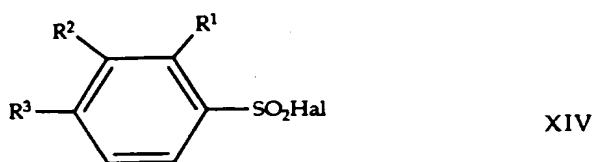
worin R^1 - R^5 , R^a , R^b , X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel



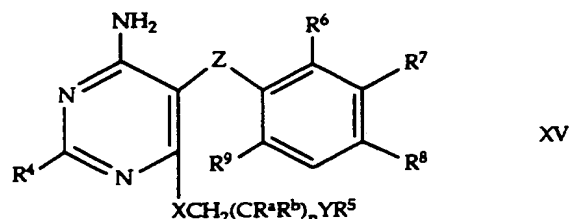
worin R^6 - R^8 die oben genannte Bedeutung haben; Q Aryl und A^- ein Anion ist,
umsetzt, oder
c) eine Verbindung der Formel



worin R^1 - R^8 , R^a , R^b , X, Y und n die oben genannte Bedeutung haben,
hydriert, oder
d) eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



20 wobei R¹-R³, R^a, R^b, X, Y, Z und n die oben genannte Bedeutung haben, umsetzt, und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I enthaltene Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und Salze davon, worin
- | | |
|-----------------------------------|--|
| R ¹ | Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl; |
| R ² | Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl; |
| R ³ | Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkylthio, Trifluormethyl, Cycloalkyl, nieder-Alkoxy oder Trifluormethoxy; |
| R ² und R ³ | zusammen Butadienyl oder Methylendioxy; |
| R ⁴ | Wasserstoff, nieder-Alkyl, Trifluormethyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, nieder-Alkylthio-nieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkyl, Amino-nieder-alkyl, nieder-Alkylamino-nieder-alkyl, Di-nieder-alkylamino-nieder-alkyl, Amino, nieder-Alkylamino, Di-nieder-alkylamino, Arylamino, Aryl, Arylthio, Aryloxy, Aryl-nieder-alkyl oder Heteroaryl; |
| R ⁵ | Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl oder Tetrahydropyran-2-yl; |
| R ⁶ bis R ⁹ | Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Hydroxy, Hydroxymethyl, Cyano, Carboxyl, Formyl, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylsulfonyloxy oder nieder-Alkylloxy-carbonyloxy; |
| R ⁷ | zusammen mit R ⁶ oder R ⁸ Butadienyl oder -OCH ₂ O-; |
| Z | -O-, -S-, Äthylen, Vinylen, -CO-, -OCHR ¹⁰ - oder SCHR ¹⁰ ; |
| R ¹⁰ | Wasserstoff oder nieder-Alkyl; |
| X und Y | unabhängig voneinander O, S oder NH; |
| R ^a und R ^b | Wasserstoff und |
| n | 1, 2, oder 3 bedeuten. |
- 45 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z -O- ist.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁵ nieder-Alkoxy und R⁷, R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten.
- 50 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁶ und R⁸ Wasserstoff, R⁷ nieder-Alkoxy und R⁹ Halogen bedeuten.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R⁴ Wasserstoff, 2-Pyrimidinyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, Morpholino oder p-Methoxyphenyl ist.
- 55 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1-3, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen YR⁵ Hydroxy, nieder-Alkoxysulfinyl oder Furoxyloxy ist.

8. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen

p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 5 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-tolyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenyloxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-phenoxy-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 10 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-äthoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-(2,2-Dimethylpropyl)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 p-Isopropyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-(m-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-
 15 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-6-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 20 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2,4,6-trichlorphenoxy)-4-pyrimidinyl]-2,4-xylolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[(2-methoxy-p-tolyl)oxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(2-Methoxy-4-methyl)phenoxy]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-o-äthylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 25 benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-(2-trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-p-
 isopropylbenzolsulfonamid,
 30 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-(trifluormethyl)-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-o-methoxybenzolsulfonamid,
 35 p-tert-Butyl-N-[6-(4-hydroxybutoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthyloxy)-4-pyrimidinyl]-p-tert-butylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-propyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 40 α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-
 toluolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)-
 benzolsulfonamid,
 45 o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthylsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxypropoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid,
 50 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-2-phenyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[2-Amino-6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyphenoxy)-4-pyrimidinyl]-p-t-butylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(methylthio)phenoxy]-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid und
 55 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-5-[o-(R,S-methylsulfanyl)-phenoxy]-4-pyrimidinyl]-
 benzolsulfonamid.

9. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung der Verbindungen

- 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-(3-furoyloxy)äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 5 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 10 4-tert-Butyl-N-[2-(furan-2-yl)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[2-furan-3-yl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyridin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 15 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-4-yl]-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-pyridin-3-yl]-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 20 2-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid,
- 4-[4-(4-tert-Butyl-phenylsulfonylamino)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-2-yl]-pyridin-1-oxid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-[2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 25 4-tert-Butyl-N-[2-cyclopropyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[2-äthyl-6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 30 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-Chlor-N-[3-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,,
- N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-trifluormethyl-benzolsulfonamid,,
- 35 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 40 4-tert-Butyl-N-[5-(4-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-isopropyl-benzolsulfonamid,
- N-[5-(5-Fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-4-tert-butyl-benzolsulfonamid,
- 45 4-tert-Butyl-N-[5-(2-fluor-6-methoxy)-6-(2-hydroxy-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(3-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-2-(2-methoxy-äthyl)-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 50 4-tert-Butyl-N-[6-(3-hydroxy-äthoxy)-2-[2-(2-hydroxy-äthoxy)-äthyl]-5-(3-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
- 55 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-methyl-6-(2-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid,
- (R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,

- (S)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[5-(5-fluor-2-methoxy-phenoxy)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy-pyrimidin-4-yl)-benzolsulfonamid,
 5 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-(R)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-2-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 10 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-[(S)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (S)-4-tert-Butyl-N-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(thiophen-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 4-tert-Butyl-N-[6-[(R)-2,3-dihydroxy-propoxy]-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-thiophen-3-yl-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 20 (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (R)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy)-2-(furan-3-yl)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 (S)-4-tert-Butyl-N-[2-(furan-3-yl)-6-(2,3-dihydroxy-propoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid,
 3-Methylisoxazol-5-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,
 Indol-2-carbonsäure der Indol-2-carbonsäure-2-[6-(4-t-butylbenzolsulfonamino)-5-(3-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yloxy]äthylester,
 5-[N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl]aminosulfonyl]-2-methoxy-phenoxyessigsäureäthylester.
 35
10. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (S)-4-tert-Butyl-N-[6-(2,3-dihydroxy-propyloxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.
11. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (RS)-4-tert-Butyl-N-[5-(2-chlor-5-methoxy-phenoxy)-2-äthyl-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.
 40
12. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von (RS)-N-[5-(2-Chlor-5-methoxy-phenoxy)-6-(2-methylsulfinyl-äthoxy)-pyrimidin-4-yl]-1,3-benzodioxol-5-sulfonamid.
13. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid.
 45
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Z Aethylen oder Vinylen ist.
 50
15. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung der Verbindungen
- 2-[[5-[(E/Z)-Styryl]-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,
 2-[[5-Phenäthyl-6-p-toluolsulfonamid-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-phenäthyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 55 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(E/Z)-styryl]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 9431

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	DE-A-1 545 944 (HOFFMAN LA ROCHE) * Seite 13; Ansprüche; Beispiel 5 * -----	1, 16, 20	C07D239/52 C07D239/46 A61K31/505
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschließendes der Recherche 25 SEPTEMBER 1992	
		Prüfer FRANCOIS J.C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	